

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 1

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES
GLYCÉROPHOSPHATES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Mai 1927

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

PAR

H. LESTRA

Docteur en Pharmacie

Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Grenoble

Né à SAINT-ETIENNE (Loire), le 29 Décembre 1894



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

Contribution à l'étude
de quelques Glycérophosphates



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 1

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES
GLYCÉROPHOSPHATES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Mai 1927

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

PAR

H. LESTRA

Docteur en Pharmacie

Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Grenoble

Né à SAINT-ETIENNE (Loire), le 29 Décembre 1894



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
 Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	SAVY
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LEULIER, président ; MOREL, assesseur

BRETIN et MANCEAU, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AVANT-PROPOS

Il m'est particulièrement agréable que la tradition me permette, au début de ce travail, d'adresser un public hommage à ceux qui, par leur enseignement ou leurs conseils, m'ont guidé au cours de ma vie pharmaceutique.

Je veux d'abord rendre hommage à la mémoire de M. le Professeur MOREAU; je garde le souvenir non seulement de la clarté et de la précision de son enseignement, mais encore de la bienveillance naturelle, de la courtoisie, de la sympathie discrète dont il a toujours fait preuve envers moi.

M. le Professeur BRETIN est toujours resté pour moi un maître plein de bonté; alors que j'étais étudiant, je pouvais bénéficier de son remarquable enseignement, mais je trouvais de plus auprès de lui des directives et des conseils pour mon travail; j'ai eu le plaisir de faire, à l'Asile de Bron, quelques mois de pharmacie pratique à ses côtés. Lorsque je fus éloigné de la Faculté, l'intérêt qu'il me portait se manifesta une fois encore lorsque je préparai le concours de professeur suppléant à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Grenoble; je ne saurais oublier combien d'heures il eut la patience de me consacrer

alors. Enfin, au cours du présent travail, j'ai souvent eu recours à ses conseils qui, comme toujours, furent éclairés, sages, et marqués au coin du bon sens. Je puis par conséquent bien dire qu'il a guidé mes pas dans la vie universitaire, m'aidant à éviter les écueils et à surmonter les difficultés. Aussi suis-je heureux de lui dire ma bien vive reconnaissance; qu'il veuille bien accepter le public hommage de ma respectueuse affection.

J'ai eu l'honneur d'être, pendant quelques mois, le préparateur, à l'Institut Bactériologique, de M. le Professeur MOREL. Les circonstances, en m'éloignant de son laboratoire, ne m'ont sans doute pas permis d'en tirer le bénéfice que j'aurais pu y trouver. Cependant, dans toutes les occasions où j'ai eu à revenir à l'Université de Lyon, je ne l'ai jamais consulté sans rencontrer la plus grande bienveillance à m'aider de son grand savoir. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de ma respectueuse gratitude.

M. le Professeur LEULIER me fait le grand honneur de présider cette thèse après m'en avoir indiqué le sujet. Ni lui, ni M. le Professeur Agrégé MANCEAU ne me dispensèrent leur enseignement; j'ai cependant trouvé auprès d'eux une cordialité d'accueil que je ne saurais oublier. C'est avec spontanéité qu'ils m'ont aidé de leur science et de leurs conseils au cours de ce travail. Ils voudront bien accepter l'expression de ma vive reconnaissance.

Contribution à l'étude
de quelques Glycérophosphates

INTRODUCTION

Les travaux relatifs aux combinaisons de la glycérine et de l'acide phosphorique remontent à une date assez lointaine, mais le nombre des combinaisons possibles est si élevé qu'on est loin de les avoir isolées et étudiées toutes. La combinaison d'une molécule d'acide phosphorique et d'une molécule de glycérine avec élimination d'une molécule d'eau, conduit à des produits dont deux peuvent être considérés comme bien connus depuis 1916 : l'un est l'acide α glycérophosphorique racémique, l'autre est l'acide β glycérophosphorique. L'étherification de la glycérine par l'acide phosphorique conduisait, on le verra, à un mélange des deux isomères α et β , de sorte que la plupart des sels étudiés et livrés sous le nom de glycérophosphates étaient constitués par des mélanges des deux isomères. Il nous a paru intéressant de préparer un certain nombre de glycérophosphates à partir des acides purs α ou β .

Le plan de notre travail sera :

1° Exposé des travaux antérieurs sur :

- a) les monoéthers glycérophosphoriques;
- b) les combinaisons de la glycérine et de l'acide orthophosphorique avec élimination de plusieurs molécules d'eau;
- c) les glycérophosphates purs α ou β déjà préparés.

2° Technique adoptée pour le dosage du phosphore et la détermination des points de fusion.

3° Etude des α et β glycérophosphates que nous avons obtenus.

Exposé des Travaux antérieurs

Les Monoéthers glycéro-phosphoriques

Les premiers travaux sur la combinaison de la glycérine avec l'acide phosphorique datent de 1845. A cette époque, PELOUZE ⁽¹⁾ réalisa la préparation du glycérophosphate de chaux par le procédé suivant :

En mettant en contact la glycérine et l'anhydride phosphorique, il obtint une masse qu'il reprit par l'eau et neutralisa par addition de carbonate de chaux et de chaux éteinte. Le liquide, filtré, additionné d'alcool, laisse précipiter le glycérophosphate de chaux correspondant à la formule brute :



PORTES et G. PRUNIER ⁽²⁾ préparent ce même sel en maintenant six jours à 100-110° le mélange suivant :

Acide phosphorique liquide à 60 %.....	3 kgs
Glycérine pure à 28°	3 kgs 600

Comme dans le procédé Pelouze on termine en neutralisant par la chaux et le carbonate de chaux, on filtre et précipite à l'alcool à 90°.

LAMBOTTE (3), qui termine de la même manière la préparation, combine la glycérine à l'acide phosphorique de la manière suivante : on chauffe à feu nu et on porte à l'ébullition pendant demi-heure le mélange

Acide phosphorique glacial en poudre.....	250 gr.
Glycérine officinale	500 gr.

Ces préparations conduisaient toutes à l'obtention d'un glycérophosphate de chaux, mais rien ne permettait encore de dire quelles relations avaient entre elles les fonctions alcool de la glycérine et les fonctions acides de l'acide phosphorique.

Les travaux de GOBLEY (4), qui isola l'acide glycérophosphorique à partir de la lécithine du jaune d'œuf, ne résolurent pas davantage cette double question : laquelle des trois acidités de l'acide phosphorique entre en combinaison avec la glycérine, laquelle des trois fonctions alcool est étherifiée par l'acide phosphorique?

LAQUELLE DES TROIS FONCTIONS ACIDES ENTRE EN COMBINAISON AVEC LA GLYCÉRINE?

L'acide phosphorique possède trois fonctions acides qui, si elles sont équivalentes au point de vue de la quantité de soude nécessaire à saturer chacune d'elles, diffèrent par la quantité de chaleur dégagée dans leur combinaison avec les alcalis.

La chaleur de saturation par la soude à +15° (un équivalent de base alcaline dissous dans 2 litres d'eau et un équivalent d'acide dissous dans 2 litres d'eau)

du 1^{er} H est de 14 grandes calories 7 (c'est un acide fort),

du 2^e H est de 11,6 grandes calories (c'est un acide moyen),

du 3^e H est de 7 grandes calories (c'est un acide faible).

L'étude du virage des indicateurs colorés utilisés en acidimétrie permet de prévoir que l'hélianthine virera lorsque le premier H sera saturé par un alcali; que la phtaléine du phénol virera lorsque les deux premiers H seront saturés; et que le bleu soluble virera lorsque l'acidité correspondant aux trois H sera neutralisée.

En appliquant ces données à l'étude de l'acide glycérophosphorique, IMBERT, ASTRUC et BELUGOU (5) établirent que, contrairement à ce que la logique laisserait prévoir, ce n'est pas l'H, acide fort, qui entre en combinaison avec la glycérine. S'il en était ainsi, un molécule d'acide glycérophosphorique se comporterait comme un corps neutre en présence de l'hélianthine, comme un monoacide en présence de la phtaléine du phénol, comme un biacide en présence du bleu soluble. L'expérience montre au contraire que l'acide glycérophosphorique se comporte comme un monoacide en présence de l'hélianthine, comme un biacide en présence de la phtaléine du phénol, et encore comme un biacide en présence du bleu soluble. On peut donc conclure que c'est l'H *le plus faible* celui des trois qui dégage le moins de chaleur dans sa combinaison avec la soude (7 C) qui entre en combinaison avec la glycérine.

De cette constatation découlait la possibilité de préparer les glycérophosphates non seulement à partir de l'acide orthophosphorique, mais aussi à partir des phosphates mono et bimétalliques.

Un phosphate monométallique $O = P \begin{array}{l} \swarrow OM \\ \searrow OH \end{array}$ laisse libres les deux acidités faible et moyenne de l'acide orthophosphorique.

Un phosphate bimétallique $O = P \begin{array}{l} \swarrow OM \\ \searrow OM \end{array}$ laisse libre l'acidité faible de ce même acide, les deux autres (moyenne et forte) étant saturées.

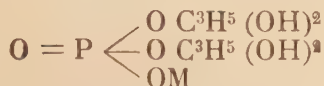
Dans les deux cas, l'acidité faible restant libre, la combinaison avec la glycérine demeure possible puisque c'est ce dernier H qui doit étherifier l'un des OH de la glycérine.

BREVET POULENC

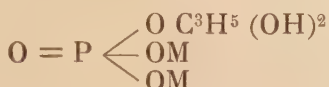
Le brevet POULENC (6) met à profit cette possibilité de préparation. Voici comment :

« La présente invention se rapporte à un procédé
« de fabrication des glycérophosphates qui consiste
« à faire réagir la glycérine sur les phosphates mono-
« basiques $PO^4 M H^2$ et de préférence dans le vide,
« en employant un excès de glycérine sur la quan-
« tité qui correspondrait à une molécule de ce pro-
« duit pour une molécule de phosphate, puis à re-
« prendre par l'eau le produit de la réaction, à le
« neutraliser et à saponifier partiellement les sels de

« diéthers et surtout les diglycérophosphates de la
« forme

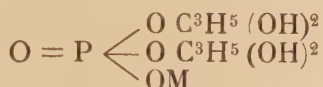


« qui ont pris naissance sous l'influence d'un excès
« de glycérine pour les transformer en monoglycéro-
« phosphates bibasiques



« avec régénération partielle de la glycérine.

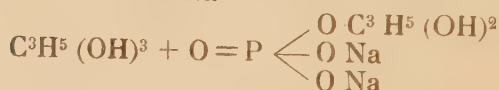
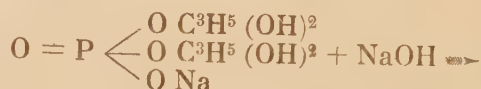
« Quand on opère avec le phosphate monosodique
« $\text{PO}^4 \text{Na H}^2$ ou le phosphate monoammonique
« $\text{PO}^4 (\text{NH}^4) \text{H}^2$ et surtout si l'on chauffe dans le vide
« entre 130° et 180° un mélange d'une molécule de
« phosphate pour deux de glycérine, on obtient une
« éthérification presque totale. Si ensuite l'on reprend
« par l'eau et la soude, le diglycérophosphate mono-
« basique de la forme



« qui a pris naissance dans la première phase, est
« saponifié, et l'on obtient du glycérophosphate diso-
« dique cristallisé avec un rendement très élevé.

« *Mode opératoire.* — On chauffe dans le vide un
« mélange d'une molécule de phosphate monosodi-
« que et de deux molécules de glycérine. Quand
« l'éthérification est terminée, on coule la masse, qui
« se solidifie. On la reprend par l'eau et l'on traite la
« solution par la soude jusqu'à alcalinité persistante

« à chaud, pour transformer le diglycérophosphate
 « monosodique en glycérophosphate bisodique avec
 « mise en liberté de glycérine régénérée d'après
 « l'équation

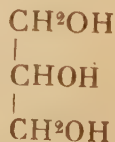


« La liqueur est concentrée; elle se prend par re-
 « froidissement en un amas de cristaux de glycéro-
 « phosphate de soude. On passe à la presse pour
 « séparer l'excès de glycérine et le glycérophosphate
 « qui n'a pas cristallisé et que l'on utilise ultérieure-
 « ment. Le tourteau est repris par l'eau et fournit du
 « glycérophosphate disodique très bien cristallisé. »

Ce brevet utilise donc la connaissance acquise par
 les travaux d'IMBERT, ASTRUC et BELUGOU; rien, dans
 les travaux examinés, ne permet de dire quelle fonc-
 tion alcool de la glycérine est éthérifiée.

QUELLE FONCTION ALCOOL DE LA GLYCÉRINE EST ÉTHÉRIFIÉE?

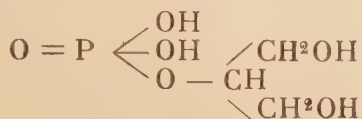
La glycérine, trialcool de formule



possède deux fonctions alcool primaire et une fonc-
 tion alcool secondaire. Si l'on envisage l'éthérifica-

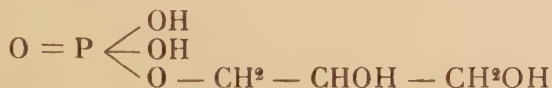
tion d'une seule fonction alcool, on peut concevoir que deux combinaisons sont possibles :

La première, obtenue en agissant sur la fonction alcool secondaire, donne un acide de formule



qui a reçu le nom d'acide β Glycérophosphorique, qui ne possède pas de carbone asymétrique, qui n'a donc pas d'isomère optique possible, qui est optiquement inactif par constitution.

La deuxième, obtenue en agissant sur la fonction alcool primaire, donne un acide de formule



qui a reçu le nom d'acide α Glycérophosphorique. Cet acide possède un carbone asymétrique et pourra donner deux isomères :

l'acide α glycérophosphorique droit,

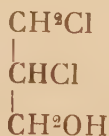
l'acide α glycérophosphorique gauche,

et enfin un acide α glycérophosphorique racémique inactif par compensation.

Les premiers auteurs qui firent cette observation furent WILLSTATTER et LUDECKE (7), qui avaient isolé, en partant de la lécithine, un glycérophosphate de baryum optiquement actif; ils en avaient conclu que l'acide α glycérophosphorique entre dans la composition des lipoïdes.

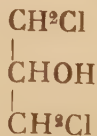
Nous allons examiner les travaux qui eurent pour but soit la synthèse des acides α et β Glycérophosphoriques, soit l'identification du Glycérophosphate de soude cristallisé Poulenc. Ce produit a été à priori, dès le début, considéré comme une forme pure du sel de sodium, soit de l'acide β glycérophosphorique, soit du racémique de l'acide α glycérophosphorique (le sel Poulenc étant en effet inactif sur la lumière polarisée).

TUTIN et HAHN (⁸), dans leurs travaux, tentèrent de préparer par synthèse les acides α et β Glycérophosphoriques. Pour cela, ils utilisèrent deux dichlorhydrines de la glycérine : la première l' α β -dichlorhydrine de la glycérine



dans laquelle seule une fonction alcool primaire reste libre.

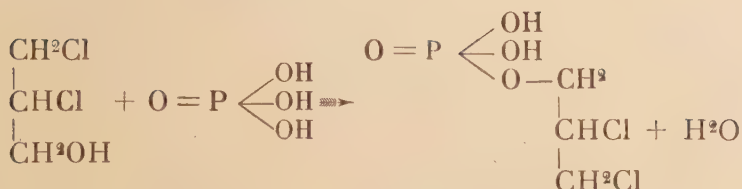
La deuxième, l' $\alpha\alpha$ -dichlorhydrine de la glycérine



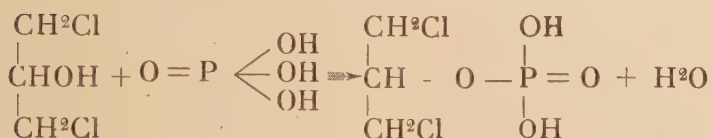
dans laquelle seule la fonction alcool secondaire reste libre.

Dans l'esprit des auteurs, seule la fonction alcool libre devait entrer en réaction avec l'acide orthophosphorique pour donner la série des réactions suivantes :

1° *Dichlorhydrine* $\alpha\beta$

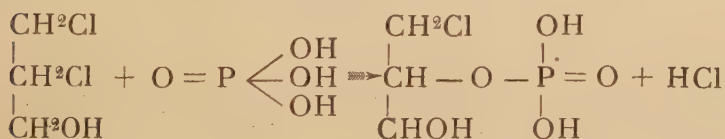


2° *Dichlorhydrine* $\alpha\alpha$

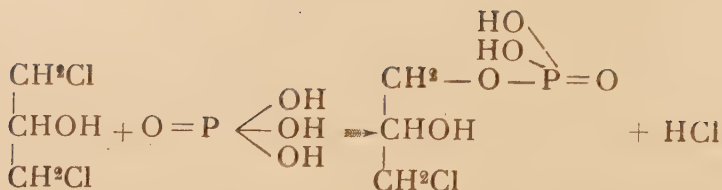


Le produit des réactions ci-dessus, traité par la chaux, rétablit par remplacement des halogènes les fonctions alcool et donne, dans le premier cas, l'acide α Glycérophosphorique, dans le deuxième cas, l'acide β Glycérophosphorique.

Malheureusement, ces théories séduisantes ne correspondent pas à la réalité. CARRÉ (9) observa que l'action de l'acide phosphorique sur les dichlorhydrines s'accompagne de mise en liberté de HCl. Rien de semblable ne devrait se produire si les réactions avaient réellement lieu suivant les formules écrites plus haut. Il faut donc admettre qu'en réalité, la réaction suivante se produit :



ou bien :

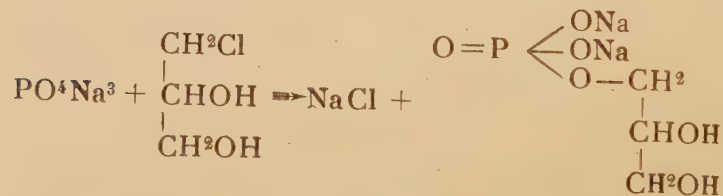


de sorte qu'on n'aboutit pas à la forme pure envisagée. Rien ne reste à retenir de ces travaux, qui étaient cependant séduisants comme conception théorique.

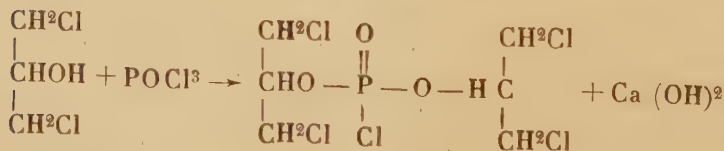
PAOLINI ⁽¹⁰⁾ s'attacha à identifier le sel cristallisé Poulenc et lui attribua la formule d'un β Glycérophosphate de soude.

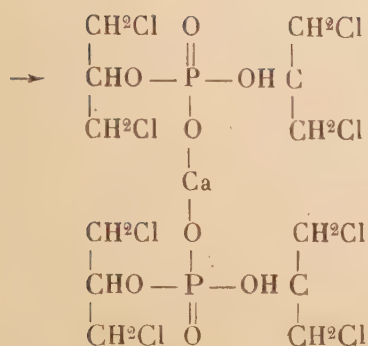
CARRÉ ⁽¹¹⁾, sur le même sujet, aboutit à une conclusion contraire; pour lui, le sel de soude cristallisé est le sel de l'acide α Glycérophosphorique.

KING et PYMAN ⁽¹²⁾ voulurent réaliser la synthèse de l'acide α glycérophosphorique par la série de réactions à partir de l' α monochlorhydrine de la glycérine, par action sur le phosphate trisodique,



La synthèse de l'acide β glycérophosphorique fut réalisée par ces auteurs au moyen de la série de réactions suivantes :

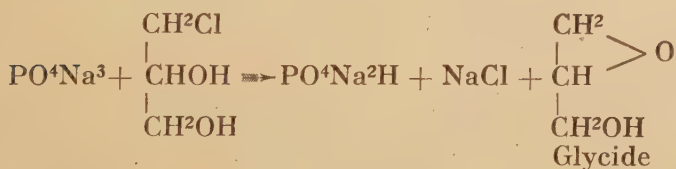




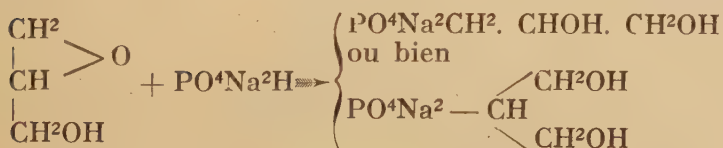
Ce dernier corps cristallise; mis en contact avec la quantité théorique de carbonate neutre de sodium, il conduit au glycérophosphate de soude cristallisé semblable au sel Poulenc, qui se trouve ainsi identifié comme β *Glycérophosphate de soude*.

O. BAILLY ⁽¹³⁾ reprend les expériences de King et Pyman relativement à la synthèse des acides α glycérophosphoriques.

Les réactions écrites par les auteurs anglais ne correspondent pas à la réalité; il y a formation intermédiaire d'un glycide qui réagit à son tour sur le phosphate bisodique. Les réactions suivantes ont lieu :

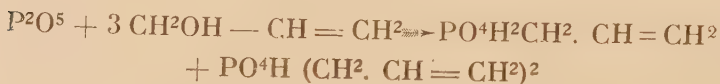


puis :



Il n'est donc plus *évident* que c'est bien l' α glycérophosphate que l'on obtient, comme l'avaient cru King et Pyman.

Reprenant une réaction de CAVALIER ⁽¹⁴⁾, BAILLY prépare du monoallylphosphate de sodium

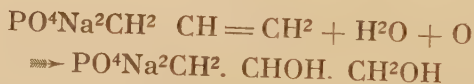


à partir d'alcool allylique et d'anhydride phosphorique.

Il sépara l'acide monoallylphosphorique du liquide où il a pris naissance à l'état de monoallylphosphate de baryum.

Par double décomposition entre le carbonate de soude et le monoallylphosphate de baryum, il prépara le monoallylphosphate de soude.

C'est ce sel que Cavalier oxydait par le brome; BAILLY lui fait subir l'action oxydante et hydratante du permanganate de potasse en solution étendue et froide



Ainsi se trouve réalisée la synthèse des α glycérophosphates.

Dans sa thèse, BAILLY étudie des procédés de diagnose de ces α glycérophosphates.

Premier procédé de diagnose des glycérophosphates

Le Professeur DENIGES ⁽¹⁵⁾ a établi que la dioxyacétone ou les polyalcools α cétoniques donnent des

réactions colorées en milieu sulfurique et en présence de certains phénols.

La codéine fournit une coloration vert bleu.

La résorcine fournit une coloration rouge sang.

Le thymol fournit une coloration rouge vineux.

Or, seuls les α glycérophosphates peuvent, par oxydation et en l'absence de toute hydrolyse, fournir des corps de formule générale



c'est-à-dire susceptibles de fournir les réactions colorées de Denigès.

A partir du glycérophosphate de sodium cristallisé et à partir des eaux mères incristallisables de la préparation de ce sel, il prépara deux sels de chaux qu'il soumit dans des conditions identiques à l'action oxydante du Brôme.

Seuls les produits d'oxydation du sel de chaux provenant des eaux mères incristallisables donnèrent les réactions colorées de Denigès.

Le glycérophosphate de soude cristallisé ne contient donc pas d'acide α glycérophosphorique; il est constitué uniquement par de l'acide β .

Deuxième procédé de diagnose des glycérophosphates

Il est basé sur l'observation due à PINKUS ⁽¹⁶⁾ : lorsqu'on distille la dioxyacétone ou un éther dioxyacétonique, on recueille dans le distillat du méthylglyoxal



Le méthylglyoxal donne, avec la phénylhydrazine, une osazone facile à caractériser par son point de fusion, sa formule et ses réactions.

Les deux sels de calcium utilisés dans l'expérience précédente (premier procédé de diagnose) sont soumis à l'oxydation bromée et à la distillation.

Seul le distillat provenant du sel de sodium incristallisable fournit l'osazone caractéristique. Cette deuxième expérience confirme la première : le glycérphosphate de soude cristallisé provient uniquement de l'acide β glycérophosphorique.

Ainsi les travaux de Bailly établissent définitivement la constitution du glycérphosphate de soude cristallisé; ils réalisent la préparation synthétique de l'acide α glycérophosphorique racémique.

Les chercheurs s'orientent dès lors du côté de la synthèse des deux isomères optiques de l'acide α glycérophosphorique.

Em. ABDERHALDEN et Egon EICHWALD ⁽¹⁷⁾ estiment que puisque l'acide α glycérophosphorique naturel est optiquement actif, d'après Willstätter et Lüdecke (*loc. cit.*), l'une des premières étapes de la synthèse d'un phosphatide doit être la synthèse de l'acide glycérophosphorique optiquement actif.

Dans ce but, ils s'adressent au chlorure de phosphoryle, qu'ils font agir à une température de -10° au sein de l'alcool sur la d α bromhydrine de la glycérine.

On fait le dérivé argentique qu'on décompose par H^2S , puis le dérivé barytique qu'on détruit par SO^4H^2 .

On traite enfin par la lithine, dont l'excès est neutralisé par HBr. Le bromure de lithium est dissous dans l'alcool et on a enfin, comme résidu, du

d α glycérophosphate de lithine

de formule $\text{PO}_4\text{Li}^2 \text{C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2$

dont le pouvoir rotatoire spécifique est

$$\alpha_{\text{D}^{18}} = + 3^{\circ}51'$$

Le glycérophosphate de lithine gauche fut préparé aussi, dont le pouvoir rotatoire observé fut de

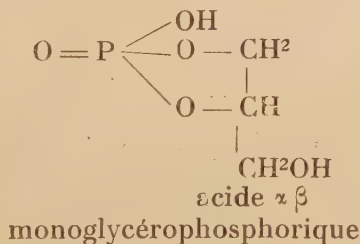
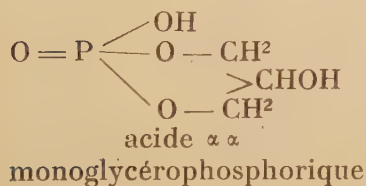
$$\alpha_{\text{D}^{18}} = -3^{\circ}02'$$

Telles sont, résumées, les principales étapes par lesquelles passa l'étude des combinaisons d'une molécule d'acide phosphorique et d'une molécule de glycérine avec élimination d'une seule molécule d'eau.

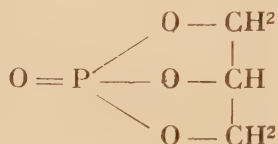
Travaux relatifs aux combinaisons d'une ou plusieurs molécules d'acide phosphorique à une ou plusieurs molécules de glycérine avec élimination de plus d'une molécule d'eau.

Nous n'avons envisagé, jusqu'à maintenant, que le cas où une seule molécule de glycérine étherifie une seule molécule d'acide phosphorique, avec élimination d'une seule molécule d'eau. Les chercheurs se sont bien vite aperçus qu'il n'y avait pas que cette seule combinaison possible. En se limitant au cas le plus simple où une seule molécule d'acide phosphorique étherifie une seule molécule de glycérine, avec élimination de plusieurs molécules d'eau, on peut avoir :

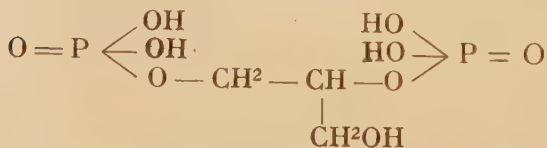
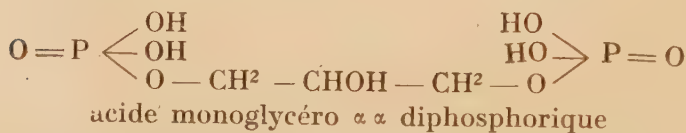
1° Avec élimination de 2 molécules d'eau :



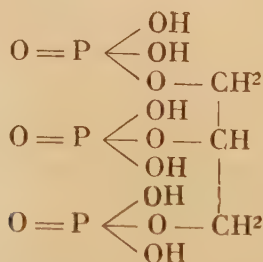
2° Avec élimination de 3 molécules d'eau :



On peut ensuite envisager le cas où 2 molécules d'acide phosphorique éthérifient une seule molécule de glycérine, avec élimination de deux molécules d'eau.

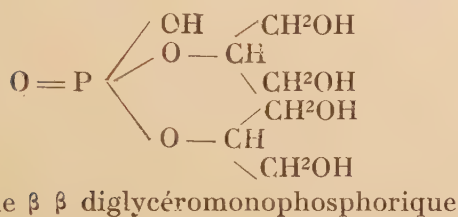
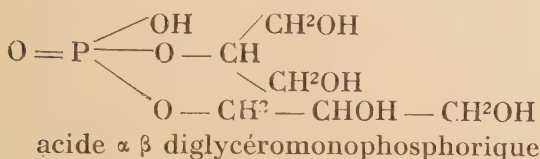
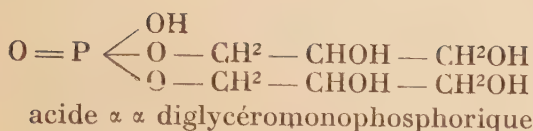


3 molécules d'acide phosphorique, avec une molécule de glycérine et élimination de 3 molécules d'eau, conduisent à

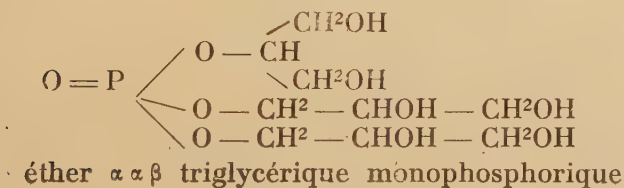
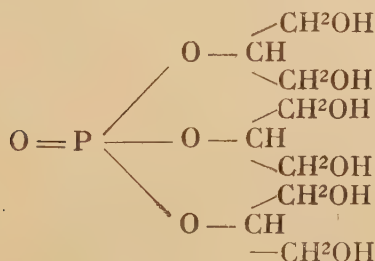
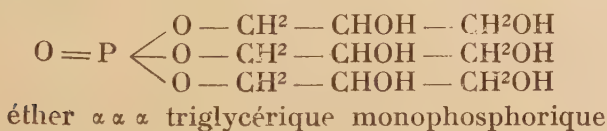


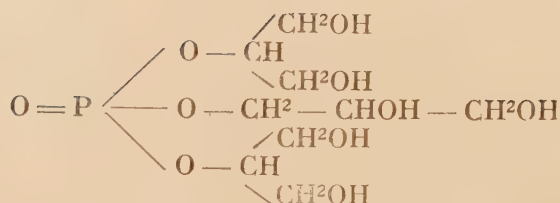
acide monoglycéro α α β triphosphorique

2 molécules de glycérine avec une seule molécule d'acide phosphorique, et élimination de 2 molécules d'eau, conduisent à



3 molécules de glycérine avec une seule molécule d'acide phosphorique, conduisent à





éther $\alpha\beta\beta$ triglycérique monophosphorique

D'autres cas, plus compliqués, où plusieurs molécules d'acide phosphorique éthérifient plusieurs molécules de glycérine, avec élimination de plusieurs molécules d'eau, peuvent être envisagés. Celles de ces combinaisons qui auront été étudiées, seront notées au cours de la revue sommaire des travaux qui ont trait aux combinaisons envisagées ci-dessus.

ADRIAN et TRILLAT ⁽¹⁸⁾, dès 1898, ont leur attention attirée sur la pauvreté en chaux de certains glycérophosphates de chaux, pauvreté qu'ils attribuent à un acide diglycéromonophosphorique.

CARRÉ ⁽¹⁹⁾, fait une étude d'ensemble des combinaisons de la glycérine et de l'acide phosphorique, avec élimination de plusieurs molécules d'eau.

Les conclusions suivantes terminent son travail :

« Les acides phosphoriques et phosphoreux éthérifient les alcools polyatomiques pour donner, le premier : trois sortes d'éthers qui résultent de l'entrée en réaction successive de chacun des oxyhydrides phosphoriques. »

« Les éthérifications faites à l'air libre ne permettent pas de constater la formation des triéthers phosphoriques, si ce n'est en proportion très mi-

« nime. Il est nécessaire, pour cela, d'opérer dans le
« vide. D'une manière générale, la proportion d'aci-
« de éthérifié, pour une même température, est d'au-
« tant plus grande que la pression est plus basse.
« C'est ainsi que, sous la pression très faible obtenue
« au moyen de la trompe à mercure, il est possible
« d'obtenir une éthérification totale, lorsque l'alcool
« n'est pas ou peu volatil; lorsque l'alcool est volatil,
« il y a encore éthérification de la proportion d'alcool
« non volatilisé.

« Ces éthers se forment avec une vitesse décrois-
« sante, depuis le monoéther jusqu'au triéther, pour
« les éthers phosphoriques. La stabilité de ces éthers
« vis-à-vis de l'eau décroît dans le même ordre.

« Les triéthers phosphoriques sont beaucoup plus
« difficiles à former lorsqu'ils proviennent de la com-
« binaison d'une molécule d'acide avec plusieurs mo-
« lécules d'alcool, que lorsque c'est la même molé-
« cule d'alcool qui entre en réaction. Les polyéthers
« phosphoriques se forment toujours avec la même
« molécule d'alcool, lorsque celui-ci renferme un
« nombre suffisant de groupements alcool, pour
« éthérifier les oxhydryles acides, si toutefois cette
« éthérification ne vient pas se compliquer d'une
« déshydratation de l'alcool.

« Les éthers formés ne peuvent être isolés directe-
« ment, par suite de l'absence de dissolvants pro-
« pres à les séparer du mélange complexe dont ils
« font partie ; cette séparation ne peut se faire que
« par l'intermédiaire de leurs sels.

« Les seuls éthers isolés sont les monoéthers phos-

« phoriques. Quant aux triéthers, un seul a pu être
« isolé, celui de la glycérine.

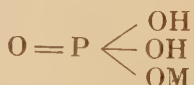
« Les mono et les diéthers phosphoriques exigent
« une molécule d'alcali pour être neutralisés à l'hé-
« lianthine.

« R étant un radical alcoolique, les éthers de la
« forme



« sont monoacides à l'hélianthine.

« Tandis que les sels (M étant un métal monova-
« lent)



« sont neutres à l'hélianthine.

« Les monoéthers phosphoriques peuvent donner
« 2 séries de sels : des sels acides et des sels neu-
« tres.

« De ces conclusions, il résulte que la glycérine
« peut donner, avec l'acide phosphorique :

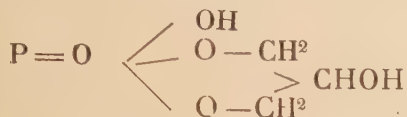
1 monoéther $\text{PO}^4\text{H}^2 \text{C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2$

1 diéther $\text{PO}^4\text{H} (\text{C}^3\text{H}^5) (\text{OH})$

1 triéther $\text{PO}^4 \text{C}^3\text{H}^5$

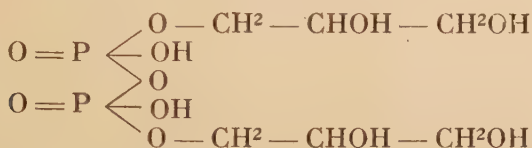
« Les di et triéthers sont très instables en présence
« de l'eau, même froide, mais surtout chaude ; ils
« régénèrent le monoéther qui, lui, est stable, même
« en présence de l'eau bouillante. »

Au cours de son travail, il attribue au diéther

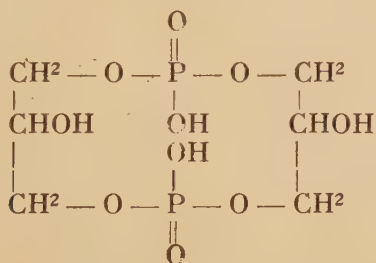


la pauvreté en chaux de certains glycérophosphates de chaux.

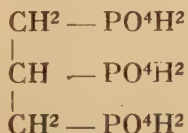
Pour expliquer cette même teneur anormale en chaux, LÜDECKE ⁽²⁰⁾ estime qu'il y a formation d'acide glycéropyrophosphorique, qu'il étudie



Enfin CONTARDI ⁽²¹⁾ étudie un acide diglycéryldi-phosphorique, auquel il attribue le déficit en chaux de certains glycérophosphates commerciaux :



Ce même auteur (*loc. cit.*) étudie un acide glycéro triphosphorique



dont CARRÉ ⁽²²⁾ nie l'existence.

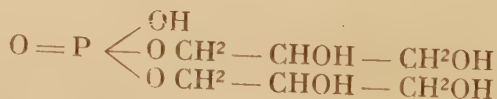
De tous ces travaux, seules les recherches de P. CARRÉ, relatives aux combinaisons d'une molécule d'acide phosphorique et d'une molécule de glycérine avec élimination d'une, deux et trois molécules d'eau, font partie d'un travail d'ensemble mené avec méthode. Les autres produits cités par les autres auteurs ne sont cités ou étudiés par eux qu'accidentellement pour expliquer la teneur anormalement basse en chaux du glycérophosphate de calcium commercial.

BAILLY (23), au contraire, étudia *spécialement* l'action de l'épichlorhydrine sur le phosphate de soude, qui donne naissance, entre autres produits, au diéther monoglycérodiphosphorique. Ce corps est très stable (même à l'autoclave à 120°), il engendre des sels alcalino-terreux insolubles ; l'auteur ne peut cependant arriver à le faire cristalliser. Cet acide monoglycéro α α diphosphorique répondant à la formule



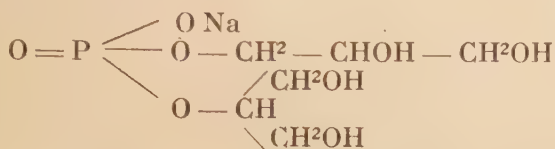
De l'insolubilité du dérivé calcique de ce corps, O. BAILLY et J. GAUMÉ (24) tirent des conclusions pratiques relatives à l'analyse du glycérophosphate de chaux.

Em. FISCHER et E. PFAHLER (25) font la synthèse du diéther

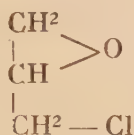


à partir de l'oxychlorure de phosphore sur l'acétone glycérine en présence de pyridine.

Enfin BAILLY et J. GAUMÉ (25) préparèrent synthétiquement le sel de soude de l'acide $\alpha \beta$ diglycéromonophosphorique



par action de l'épichlorhydrine



sur le glycérophosphate de soude.

On peut conclure que, parmi les combinaisons possibles de la glycérine, envisagée plus haut, ont été réalisées pratiquement celles qui suivent :

Les acides $\alpha \alpha$ ou $\alpha \beta$ monoglycérophosphorique et le triéththermonoglycérophosphorique, par CARRÉ.

L'acide monoglycéro $\alpha \alpha$ diphosphorique, par O. BAILLY.

L'acide $\alpha \alpha$ diglycéromonophosphorique, par FISCHER et PFAHLER.

L'acide $\alpha \beta$ diglycéromonophosphorique, par O. BAILLY et J. GAUMÉ.

Historique des sels des acides α et β glycérophosphoriques

De l'examen de tous ces travaux, il résulte que les sels de l'acide glycérophosphorique racémique ou de

l'acide β glycérophosphorique n'ont pu être préparés à l'état pur que depuis une date relativement récente.

Tant que la synthèse de ces acides purs n'a pas été réalisée, on s'est borné à salifier les produits totaux d'éthérification de la glycérine, par l'acide orthophosphorique ; les sels obtenus pouvaient être cristallisés, comme c'était le cas pour le glycérophosphate de quinine, mais cet état physique ne conférait pas aux produits obtenus le caractère de pureté : on avait affaire à des mélanges de sels des deux isomères α et β de l'acide glycérophosphorique.

La préparation des sels provenant de l'acide β glycérophosphorique suivit la découverte du glycérophosphate de soude, consécutive au brevet POULENC (6). Encore ignora-t-on jusqu'aux travaux de O. BAILLY (13) que les sels préparés à partir de ce glycérophosphate de soude cristallisé étaient bien des β glycérophosphates, puisque nous avons vu CARRÉ (11), PAOLINI (10), KING et PYMAN (12) avoir, sur la question de l'identité de ce sel de sodium, des opinions contradictoires. Il n'en reste pas moins que, si les auteurs n'avaient pas eu la connaissance certaine de l'identité du glycérophosphate de soude, les sels préparés à partir de ce corps cristallisé étaient bien des β glycérophosphates.

ROGIER et FIORE (27) préparèrent dans ces conditions :

Un glycérophosphate de calcium à une molécule d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate de calcium anhydre.

Un glycérophosphate de baryum à une molécule d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate de strontium à 2 molécules d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate basique de quinine à 4 molécules d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate acide de strychnine à une molécule d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate neutre de Brucine à 11 molécules d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate de cuivre (anormal) sel basique à 6 molécules d'eau de cristallisation.

Un glycérophosphate de cuivre (normal) sel neutre à une molécule d'eau de cristallisation.

KING et PYMAN ⁽¹²⁾ préparèrent, à partir du même sel de sodium cristallisé, auquel ils attribuaient la constitution d'un β glycérophosphate, les sels suivants :

Glycérophosphate de baryum à 1/2 molécule d'eau de cristallisation.

Glycérophosphate de Brucine, avec 1 à 11 mol. 1/2 d'eau de cristallisation.

Glycérophosphate de calcium à 1 mol. 1/2 d'eau de cristallisation.

Glycérophosphate de calcium à 0 mol. 6 d'eau de cristallisation.

Glycérophosphate de quinine à 3 molécules d'eau de cristallisation.

O. BAILLY ⁽¹³⁾ ayant établi que le glycérophosphate de soude était bien le sel β grâce à l'absence des réactions citées dans l'historique et que donne l'acide α glycérophosphorique, prépara un certain nombre de glycérophosphates et les étudia.

Deux variétés de β glycérophosphates de calcium furent observées par lui : l'une contenant 1 mol. 25 d'eau de cristallisation, l'autre cristallisant anhydre.

Quatre variétés de β glycérophosphates de baryum furent préparées par lui : l'une cristallisée, contenant une molécule d'eau de cristallisation, deux autres cristallisées, contenant 1/2 molécule d'eau de cristallisation, une amorphe impossible à obtenir à l'état sec.

Enfin, les sels des métaux suivants, furent étudiés par ce même auteur :

β glycérophosphate de strontium à 2 molécules d'eau de cristallisation.

β glycérophosphate de potassium à 2 molécules d'eau de cristallisation.

β glycérophosphate de sodium à 5 molécules d'eau de cristallisation, qui remplaça au Codex (Arrêté de 1923) comme produit officinal, la solution à 50 % de glycérophosphate de soude.

La préparation des sels de l'acide α glycérophosphorique racémique, ne put être entreprise qu'à partir du moment où BAILLY ⁽¹³⁾ eut fait la synthèse de cet isomère de l'acide glycérophosphorique.

A partir de l'acide α glycérophosphorique préparé par oxydation du monoallylphosphate de soude par

le permanganate de potasse, il obtint les sels suivants :

α glycérophosphate de calcium cristallin à une molécule d'eau de cristallisation.

α glycérophosphate de calcium amorphe à une molécule d'eau de cristallisation.

α glycérophosphate de baryum à un quart de molécule d'eau de cristallisation.

α glycérophosphate de strontium cristallisé et anhydre.

α glycérophosphate de potassium cristallisé et anhydre.

α glycérophosphate de sodium cristallisé et anhydre.

Ces deux derniers sels sont extrêmement hygroscopiques. Abandonnés au contact de l'air, ils en absorbent l'humidité et se transforment successivement en une pâte, puis en un liquide sirupeux. Ils sont donc solubles en toute proportion dans l'eau.

La liste des glycérophosphates purs ou déjà étudiés est, on le voit, assez limitée. Un grand nombre d'autres sels peuvent être vraisemblablement préparés. Ce sont les résultats obtenus dans la préparation de nouveaux α ou β glycérophosphates purs que nous exposerons dans la suite de ce travail.

Technique adoptée pour dosage du phosphore dans les glycérophosphates

Ce procédé de dosage fera l'objet d'un chapitre spécial, parce qu'il a, dans ce travail, une importance particulière ; il sera, en effet, appliqué à tous les glycérophosphates α ou β préparés. De plus, comme de nombreux travaux ont été publiés, qui ont trait au dosage de ce métalloïde, nous les passerons sommairement en revue.

Le dosage du phosphore dans un glycérophosphate comporte 2 étapes :

1° Destruction de la matière organique (qui peut être constituée par la seule glycérine éthérifiée ou à la fois par la glycérine éthérifiée et par une base organique combinée à l'acide glycérophosphorique.

2° Dosage du phosphore minéralisé.

Destruction de la matière organique

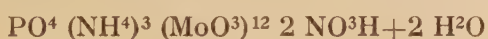
C'est le procédé perfectionné par MOREAU (28) qui a été utilisé : on prend un gramme de glycérophosphate, que l'on calcine dans une capsule, avec 8 grammes d'un mélange de deux parties d'azotate de potasse, une partie de carbonate de soude, une partie de carbonate de potasse, jusqu'à disparition complète du carbone. On laisse refroidir, on dissout dans 150 cc³ d'eau additionnée d'acide chlorhydrique, tant qu'il se fait de l'effervescence. On laisse refroidir, et on complète à 500 cc³ avec de l'eau distillée. C'est cette

liqueur contenant le phosphore à l'état d'orthophosphate, qui servira au dosage.

Dosage du phosphore

Passant en revue les différents procédés de dosage de l'acide phosphorique, le Professeur LEULIER ⁽²⁹⁾, tout en laissant de côté les autres méthodes reposant sur la précipitation à l'état de pyrophosphate de magnésie, phosphate d'urane, de plomb, etc., indique que la seule précipitation du phosphore (amené à l'état d'acide orthophosphorique) par les molybdates alcalins ou alcaloïdiques, a suscité un nombre considérable de travaux.

En se bornant aux méthodes chimiques types utilisant le précipité de phosphomolybdate auquel la formule suivante est généralement attribuée



il faut citer :

1° La méthode utilisée par FINKENER ⁽³⁰⁾ qui pèse le phosphomolybdate d'ammoniaque.

2° La méthode de Woy ⁽³¹⁾, qui pèse l'anhydride phosphomolybdique.

3° La méthode utilisée par le Professeur Agrégé MANCEAU ⁽³²⁾ qui pèse du phosphomolybdate de baryum.

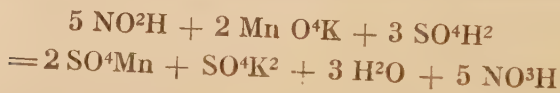
4° La méthode d'EMMERTON ⁽³³⁾ basée sur les principes suivants :

a) Réduction par le zinc et l'acide chlorhydrique du précipité recueilli et lavé convenablement. Cette réduction ramène le molybdène à l'état d'oxyde de

molybdène Mo^2O^3 suivant les uns, de $\text{Mo}^{12}\text{O}^{19}$ suivant les autres.

b) Ces oxydes sont transformés, en milieu sulfurique par le permanganate de potasse, en acide molybdique MoO^4H^2 .

Cette réaction qui a lieu régulièrement, à froid, qui est commode et précise comme toutes les méthodes manganométriques, est inutilisable pour le dosage du précipité phosphomolybdique réduit parce que, dans ce complexe, l'oxyde de molybdène n'est pas seul à être oxydé par le permanganate de potasse. En effet, l'action réductrice de l'hydrogène naissant provenant de l'action de HCl sur Zn porte sur NO^3H contenu dans le précipité et le transforme en NO^2H . Or, NO^2H consomme pour son propre compte du permanganate de potasse titré suivant la réaction



Au moment du dosage par le permanganate de potasse, l'oxyde de molybdène n'est plus seul à consommer ce réactif et les résultats sont faussés.

5° Les méthodes de PEMBERTON ⁽³⁴⁾, de MOLINARI ⁽³⁵⁾ et de MAUERMAN ⁽³⁶⁾, ne donnent pas, d'après le Professeur LEULIER, de meilleurs résultats : ces méthodes utilisent la propriété qu'ont les alcalis, NH^3 ou KOH , de dissoudre en le décomposant, le phosphomolybdate. Cette dissolution s'accompagnant de la disparition d'une quantité d'alcalinité proportionnelle à l'importance du précipité, si on ajoute une quantité connue, et en excès, de solution titrée alcaline, et

qu'on titre en retour l'excès d'alcali, on obtient, par différence, la quantité consommée par le précipité dans sa dissolution. Soit à cause de l'influence perturbatrice de l'ammoniaque sur la phtaléine du phénol utilisée comme indicateur, soit à cause du manque de netteté des autres indicateurs utilisés, les méthodes manquent de précision.

Parmi les méthodes donnant des résultats exacts, il faut citer :

a) La méthode de MACHEBŒUF ⁽³⁷⁾, applicable au dosage de petites quantités de phosphore dans le sang.

b) La méthode NEUMANN ⁽³⁸⁾, place le précipité de phosphomolybdate d'ammoniaque en présence d'une quantité connue et en excès de soude titrée. On porte à l'ébullition jusqu'à ce que les vapeurs ne contiennent plus d'ammoniaque. La soude ayant déplacé l'ammoniaque de sa combinaison, celle-ci est donc éliminée par ébullition, et ne peut plus troubler le virage de la phtaléine du phénol, indicateur à virage net, en présence duquel on mesure la quantité de soude restée libre.

c) La Formol-titration du Professeur LEULIER :

Le précipité phosphomolybdique est dissous dans la soude diluée. La solution est rigoureusement neutralisée, en présence de phtaléine du phénol. Elle est alors additionnée de formol neutralisé, en présence du même indicateur coloré. L'ammoniaque se combine au formol pour donner de l'hexaméthylène-tétramine sans action sur la phtaléine. Tout se passe

donc comme si l'acide précédemment combiné à l'ammoniaque se trouvait libéré. On le dose par une solution titrée de soude.

La méthode que j'ai utilisée, repose sur les principes suivants, semblable à la méthode de PEMBERTON et MOLINARI.

Le précipité de phosphomolybdate obtenu dans des conditions qui seront précisées, est dissous dans une quantité connue et en excès de solution titrée de soude, dont l'excès est mesuré en présence de phtaléine du phénol. On pourrait reprocher, en principe, l'action que l'ammoniaque contenue dans la solution et provenant du phosphomolybdate d'ammoniaque pourrait exercer sur la netteté du virage de l'indicateur, à cause de la formation de la diimidophtalimide incolore.

Cette observation serait sans doute juste si on voulait calculer les résultats de l'analyse d'après des formules. Or, les solutions titrées de soude et d'acide utilisées, sont étalonnées sur du phosphomolybdate d'ammoniaque pur en présence de phtaléine du phénol, c'est-à-dire avec les mêmes causes perturbatrices que celles qu'on rencontrera au cours du dosage. Cette manière de procéder n'est, en somme, pas plus arbitraire que celle qui consiste, dans la méthode de PELOUZE du dosage des nitrates, à opérer le titrage du sel ferreux en présence d'acide chlorhydrique en quantité connue, de manière à avoir les mêmes perturbation dans l'étalonnage de la liqueur que lors de la mesure du reste de sel ferreux après action sur le nitrate à doser.

Cette manière de procéder ressemble du reste fort à celle utilisée par RONCHÈSE, dans le dosage de l'ammoniaque par le formol-titration. La neutralisation, en présence de phtaléine du phénol comme indicateur d'une solution contenant de l'ammoniaque, l'amène à utiliser pour le calcul de ses résultats non plus un chiffre théorique, établi d'après formule, mais un chiffre ayant subi une correction établie par expérience.

A l'usage, nous avons pu constater que cette manière de procéder conduit à des résultats qui sont très acceptables : le seul inconvénient, qui n'est pas d'ordre pratique, c'est que la solution titrée de soude utilisée, doit être étalonnée en vue de ce seul dosage dans les conditions résumées ci-dessous.

CONDITIONS DE PRÉCIPITATION DU PHOSPHORE

A L'ÉTAT DE PHOSPHOMOLYBDATE D'AMMONIAQUE

La prise d'essai doit être de 3 à 4 milligrammes de P.

Pour que la précipitation soit quantitative, la solution au sein de laquelle on opère, doit contenir 30 cc³ de NO³H de densité = 1,20

S'il y a trop d'acide, il y a précipitation d'acide molybdique ;

S'il n'y a pas assez d'acide, la précipitation est lente.

Le réactif nitromolybdique aura été préparé suivant la formule :

Molybdate d'ammoniaque	92
NO^3H à 1/2 (Densité = 1,20)	1000 cc ³
NH^3 (Densité = 0,920)	350 cc ³

en observant les précautions suivantes :

Le molybdate sera dissous dans l'ammoniaque ; la solution sera portée sous un courant d'eau froide; on ajoutera l'acide nitrique très lentement et en refroidissant soigneusement, tant qu'on fait des affusions acides.

La liqueur où l'on veut former le phosphomolybdate d'ammoniaque doit contenir 10 cc³ de solution

NO^3NH^4 . 400 cc ³
Eau, 640 cc ³

Formation du précipité

Porter à l'ébullition la liqueur phosphorique acidifiée par NO^3H et additionnée de la solution de nitrate d'ammoniaque dans les conditions précisées ci-dessus. Quand la solution est bouillante, ajouter 40 cc³ de réactif nitromolybdique, rétablir l'ébullition. Dès qu'elle est atteinte, arrêter le chauffage, laisser refroidir 20 minutes. Le précipité ainsi formé est jaune et grenu.

Lavage du précipité

Filtrer sur un filtre sans plis. Laver à 5 reprises différentes la fiole et le filtre avec la solution suivante :

NO^3H Densité = 1,20.	10 cc ³
Eau	1000 cc ³

Rincer la fiole 5 fois, ainsi que le filtre, avec la solution :

NO^3K	10 gr.
Eau	1000 cc^3

Vérifier que les dernières eaux de lavage ne sont pas acides.

Dans ces conditions, le précipité est prêt pour le dosage alcalimétrique.

Le filtre et son contenu sont placés dans la fiole rincée, où la précipitation a eu lieu (de sorte qu'on n'a pas à s'occuper des parcelles de phosphomolybdate restées adhérentes aux parois).

TITRAGE DU PRÉCIPITÉ DE PHOSPHOMOLYBDATE
D'AMMONIAQUE.

Préparation des liqueurs nécessaires.

Vérification de la pureté du phosphomolybdate d'ammoniaque qui servira à étalonner la solution de soude :

Mettre 0 gr. 50 du phosphomolybdate à essayer dans 50 cc^3 d'eau.

Ajouter 10 cc^3 d'une solution de Sn Cl_2 à 2 %. On doit obtenir une coloration bleu verdâtre exempte de trouble si le sel est pur. La liqueur est trouble si le phosphomolybdate contient de l'acide molybdique libre.

Solution d'acide azotique titrée. — Liqueur A.

Préparer une solution :

NO^3H , Densité = 1,35	13 cc^3 1
Eau qsp	1000 cc^3

Solution de soude. — Liqueur B.

Préparer la solution suivante :

Soude caustique	7 gr.
Eau	1000 cc ³

Mesurer 20 cc³ de liqueur A, l'additionner de phtaléine du phénol. Remplir la burette graduée de liqueur B. Faire des affusions de liqueur B jusqu'à virage au rose : soit x cc³ (x doit être plus petit que 20).

Mesurer $x \times 50$ cc³ de liqueur B et compléter à 1.000 cc³. Dans ces conditions on aura une liqueur B correspondant volume à volume à la liqueur A.

Etalonnage de la solution de soude (liqueur B) par rapport au phosphomolybdate d'ammoniaque :

Peser 100 milligrammes de phosphomolybdate (dont la pureté est vérifiée) : l'additionner de 25 cc³ de liqueur B, 30 cc³ d'eau distillée, quelques gouttes de phtaléine du phénol.

Faire des affusions de liqueur A jusqu'à disparition de la teinte rose. Soit n cc³ utilisés.

$25 - n$ = quantité de soude titrée consommée par 100 milligrammes de phosphomolybdate d'ammoniaque.

$\frac{100}{25 - n}$ = n . de milligrammes de phosphomolybdate d'ammoniaque, auquel correspond 1 cc³ de solution de soude liqueur B.

100 milligrammes de phosphomolybdate d'ammoniaque = 1 milligr. 63 de P.

$$\frac{1,63}{25 - n} = \text{nombre de milligrammes de P auquel}$$

correspond 1 cc³ de solution de soude liqueur B.

1 cc³ de la solution de soude utilisée correspondait à 0 gr. 0002 de P.

Mode opératoire :

Au précipité contenu dans la fiole avec son filtre on ajoute 25 cc³ de liqueur B. On agite jusqu'à dissolution du précipité. Ajouter de la phtaléine; rincer les parois de la fiole avec 50 cc³ d'eau distillée privée de CO² par ébullition. Faire des affusions de liqueur A jusqu'à disparition de la coloration rose. Soit V cc³ utilisés.

$$\frac{1,63}{25 - n} \times 25 - V = \text{en milligrammes le phos-}$$

phore contenu dans la prise d'essai.

L'avantage de la méthode réside dans ce fait qu'elle est très rapide; elle ne nécessite l'emploi que d'un seul récipient : celui dans lequel a pris naissance le précipité est utilisé pour la redissolution de ce précipité de la soude; cela dispense de détacher toutes les parties de précipité qui adhèrent aux parois pour les faire passer dans le filtre, opération toujours laborieuse. Le filtre et le précipité introduits dans le ballon, sans autre précaution qu'un lavage soigneux dans les conditions déterminées, y subissent, après dissolution du précipité dans la soude, un simple dosage acidimétrique.

DÉTERMINATION DES POINTS DE FUSION

Les points de fusion qui seront donnés pour les glycérophosphates étudiés sont les points de fusion instantanée. Ils ont été obtenus par projection de petites quantités du corps à étudier sur un bain de mercure préalablement chauffé, dans lequel plongeait un thermomètre à réservoir de mercure de faible capacité. Les lectures des températures de fusion ont été faites au cours de l'ascension et au cours de la chute de température.

Il est important de préciser dans quelles conditions la détermination de cette constante physique est effectuée puisque nous voyons de nombreux corps, dont l'adrénaline est un exemple, fondre à $+263^{\circ}$ (point de fusion instantanée sur un bloc préalablement chauffé) ou à $+210-212^{\circ}$ (point de fusion déterminé par chauffage progressif en tube capillaire). (*Codex*; supplément du 2 mai 1925.)

Une variante dans la technique opératoire peut, on le voit, entraîner des variations considérables dans les températures notées.

Etude de quelques glycérophosphates

Pour préparer des α Glycérophosphates purs sans recourir à la synthèse à partir du monoallylphosphate, on peut utiliser la masse incristallisable, résidu de la préparation du Glycérophosphate de soude cristallisé. Bailly (*loc. cit.*) a démontré que cette masse sirupeuse était constituée par de l' α Glycérophosphate de soude sensiblement pur. C'est de l'acide α Glycérophosphorique ayant cette origine et provenant des Etablissements Poulenc que nous sommes parti pour préparer les α Glycérophosphates.

La solution d'acide α Glycérophosphorique en question était inactive sur la lumière polarisée, ce qui démontre qu'elle est constituée par un mélange à parties égales de deux acides droit et gauche α glycérophosphorique.

Pour déterminer sa teneur en acide pur, nous avons eu recours à la méthode volumétrique d'Astruc : un premier dosage par la soude titrée en présence d'hélianthine comme indicateur coloré fut effectué; en présence de cet indicateur, l'acide glycérophosphorique se comporte comme un monoacide, à

une molécule de soude correspond une molécule d'acide glycérophosphorique

Un deuxième dosage par la soude titrée en présence de phtaléine du phénol exigea un volume sensiblement double d'alcali titré : en présence de cet indicateur, l'acide glycérophosphorique se comporte comme un biacide; à deux molécules de soude correspond une molécule d'acide glycérophosphorique.

De ces deux dosages concordants il fut facile de déduire que 10 cc³ de la solution d'acide α glycérophosphorique correspondaient à 6 gr. 98 d'acide pur.

J'ai donc ainsi déterminé que j'avais à ma disposition une solution d'acide α glycérophosphorique racémique à 69 gr. 8 pour 100 cc³.

Pour la préparation des β glycérophosphates, le glycérophosphate de soude cristallisé constitue une source de produit pur β ; ce sel cristallise avec 5 molécules d'eau; il est inscrit au Codex par arrêté du 24 septembre 1923, qui en précise les caractères analytiques qualitatifs et quantitatifs. C'est d'un sel cristallisé provenant des Etablissements Poulenc et répondant aux exigences de la pharmacopée que je suis parti pour la préparation des sels β glycérophosphoriques.

β GLYCÉROPHOSPHATE FERREUX

Lorsqu'on mélange deux solutions équimoléculaires de sulfate ferreux et de β glycérophosphate de soude, on remarque que la teinte devient vert foncé. Si on porte le tout au bain-marie bouillant, on note

L'apparition d'un précipité blanchâtre passant très rapidement au vert, puis à une teinte noirâtre. La liqueur mère ne se décolore pas complètement; dans ces conditions la précipitation du glycérophosphate de fer est incomplète; sous l'action de la chaleur et de l'air, le produit se transforme rapidement. La seule conclusion qu'on puisse tirer de cette expérience c'est que le glycérophosphate ferreux est moins soluble à chaud qu'à froid.

Le procédé suivant m'a conduit à vérifier l'existence d'un β glycérophosphate ferreux blanc et cristallisé.

On dissout à froid et séparément.

27 gr. 8 de sulfate ferreux officinal dans 90 cc³ d'eau et 30 gr. de glycérophosphate de soude dans 50 cc³ d'eau.

Le mélange des deux solutions donne une liqueur considérablement plus foncée que la solution de sulfate ferreux. On place le tout dans un flacon de 150 cc³ environ de capacité; on achève de le remplir avec de l'éther, on bouche, on laisse en contact en agitant fréquemment.

Au bout de quarante-huit heures, on commence à voir apparaître dans le flacon un précipité blanc qui augmente rapidement d'importance au point d'envahir tout le flacon en formant une pâte blanche. Au fur et à mesure que le précipité augmente, la teinte verte de la liqueur pâlit et finit par disparaître.

Il est important :

1° d'opérer avec des solutions de la concentration indiquée; si le volume total pour les quantités de

sels utilisées dans la préparation précédente atteint ou dépasse 250 cc³, la précipitation ne commence pas même au bout de trois jours.

2° d'ajouter de l'éther et d'opérer en flacons pleins et bouchés: sans éther, la liqueur, primitivement verte, devient rapidement jaunâtre, mais ne laisse



β Glycérophosphate ferreux

Fig. 1

rien précipiter. On peut admettre l'hypothèse suivante : l'éther exerce une double action : il favorise et accélère la formation du précipité, il empêche l'action oxydante de l'air de s'exercer sur le sel ferreux.

Le précipité blanc étant obtenu, on le sépare de la liqueur mère par filtration à la trompe; on s'aperçoit alors que le liquide filtré est sensiblement inco-

lore. Le précipité est lavé à l'eau privée d'air par ébullition et refroidie, jusqu'à ce que le liquide de lavage ne précipite plus par addition de chlorure de baryum; on lave à l'alcool, puis à l'éther et on sèche aussi rapidement que possible.

Même en prenant toutes ces précautions, on obtient une poudre qui, dans les parties plus exposées à l'air, passe à une teinte jaunâtre.

Analyse du produit :

Perte à 100°..... 19,9 %

Phosphore : Prise d'essai : 0 gr. 05 de sel desséché;
soude titrée consommée : 16 cc³ 7 et 16 cc³ 9,
soit 13,36 % et 13,52 % de P : P calculé pour
 $\text{PO}^4 \text{Fe C}^3 \text{H}^5 (\text{OH})^2$: 13,71 %.

Dosage du fer :

Le dosage des sels ferreux par le permanganate de potasse étant facile et rapide, je l'ai appliqué au dosage du fer dans le glycérophosphate préparé. Comme il m'est apparu possible que la matière organique contenue dans la molécule d'acide glycérophosphorique puisse consommer du permanganate de potasse pour son propre compte et par conséquent rendre impraticable le dosage du fer, j'ai fait les essais suivants :

On dissout 1 gr. 40 de sulfate ferreux pur dans eau q.s.p. faire 1.000 cc³.

On prélève 25 cc³ de cette solution, que l'on titre par le permanganate de potasse décinormal; on consomme 24 cc³ de solution titrée.

25 cc³ de cette solution sont additionnés de 0 gr. 50 de glycérophosphate de soude; le titrage par le permanganate de potasse en milieu sulfurique est fait en ayant soin de refroidir la liqueur dans un bain d'eau à 10° C. environ; ce deuxième essai nécessite 23 cc³ 8 de solution titrée.

25 cc³ de la même solution sont additionnés de 0 gr. 50 de glycérophosphate de soude, amenés à une température de 30° centigrades; les affusions de liqueur titrée de caméléon N/10 sont faites dans ce liquide tiède. Dans ces conditions, on consomme 28 cc³ 5 de liqueur titrée.

De ces trois essais on peut conclure que la présence d'acide glycérophosphorique est sans action à froid sur la précision du dosage des sels ferreux par le permanganate de potasse.

Nous avons donc pu doser au moyen de ce réactif le glycérophosphate de fer obtenu.

Un dosage du fer total a été exécuté : pour cela, une prise d'essai de sel desséché a été soumise à l'action réductrice de l'hydrogène naissant obtenu par le procédé habituel (zinc et acide sulfurique). Lorsque le liquide ne donne plus de coloration rouge avec le sulfocyanate de potasse, il est soumis au titrage par la liqueur N/10 de Mn O⁴ K.

Prise d'essai de sel desséché : 0 gr. 40.

Mn O⁴K N/10 utilisé : 17 cc³ 5 et 17 cc³ 6, soit Fe : 24,5 et 24,64 %.

Fer pour cent calculé dans un glycérophosphate ferreux anhydre de formule PO⁴ Fe C³ H⁵ (OH)² : 24,77.

On a vu que l'action de l'hydrogène était nécessaire pour ramener, dans la prise d'essai, le fer au minimum d'oxydation. Cela paraît surprenant pour un sel dans lequel le fer et le phosphore trouvés correspondaient exactement à la composition d'un sel ferreux. D'autre part, un dosage, sans réduction préalable, d'une prise d'essai égale à la précédente, indiquait une teneur en fer à l'état de Fe O de 14,4 %, ou de 18,3 %, suivant la rapidité de dessiccation des échantillons analysés.

Pour résoudre le problème, j'ai opéré de la manière suivante :

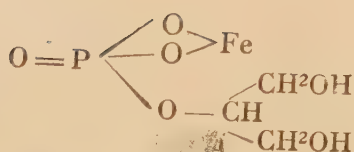
Une prise d'essai quelconque du précipité blanc prélevé à l'état pâteux dans la bouteille où il a pris naissance est dissoute dans de l'eau acidulée par l'acide sulfurique en quantité suffisante pour obtenir 100 cc³ de solution.

J'ai fait de cette solution deux parts égales de 50 cc³ chacune :

L'une est titrée immédiatement par le permanganate de potasse N/10 : quantité consommée, 7 cc³.

L'autre est soumise à l'action réductrice de l'hydrogène naissant, puis titrée avec le même réactif lorsque le sulfocyanate de potasse ne donne plus de coloration rouge sur une goutte de la liqueur (résultat obtenu du reste presque immédiatement) : quantité de liqueur titrée consommée, 7 cc³ 1.

Cet essai permet de conclure que le précipité blanc qui se forme par double décomposition du sulfate ferreux et du β glycérophosphate de soude est bien du β glycérophosphate ferreux de formule



Ce corps, examiné au microscope, a nettement une structure cristalline (fig. I). Il est très sensible à l'action oxydante de l'air, surtout lorsqu'il est humide; il se transforme alors partiellement en glycérophosphate ferrique et oxyde de fer. Il faut noter en tout cas que les glycérophosphates de fer du commerce ne ressemblent en rien à ce produit puisqu'ils ont généralement l'aspect pailleté du tartrate ferrico-potassique.

Une tentative de préparation d' α glycérophosphate a abouti à l'obtention d'une masse gélatineuse non cristalline.

β GLYCÉROPHOSPHATE DE MANGANÈSE

Si on mélange des quantités équimoléculaires de sulfate manganoux et de glycérophosphate de soude et si on porte le tout au bain-marie bouillant, un précipité se produit, mais il est peu abondant.

On fait les deux solutions suivantes :

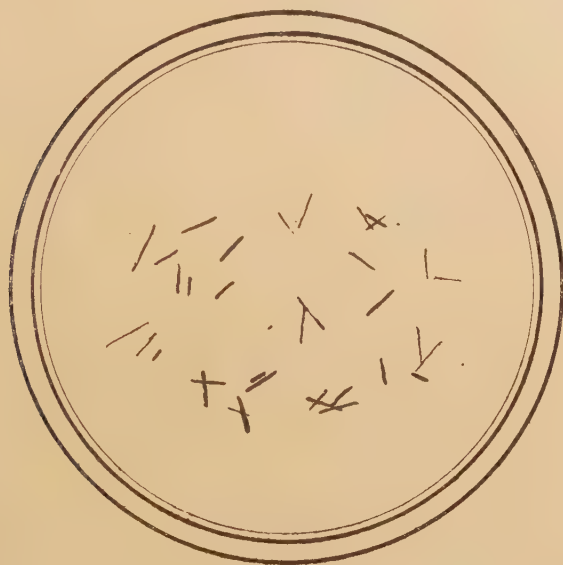
Sulfate manganoux	14 gr.
Eau q.s.p.	100 cc ³
Glycérophosphate de soude ...	15 gr.
Eau q.s.p.	100 cc ³

qu'on mélange ensuite.

On fait deux parts du mélange; l'une est laissée telle quelle dans une bouteille; l'autre est addition-

née d'une couche d'éther; cette seconde bouteille est agitée fréquemment.

Au bout de 12 heures, on constate un abondant précipité dans la bouteille additionnée d'éther; ce précipité, remis en suspension dans l'eau, a des reflets moirés.



β Glycérophosphate de manganèse

Fig. 2

Dans la bouteille sans éther on ne note rien, même après 16 heures de contact; le précipité ne commence à apparaître qu'au bout de 36 heures.

Dans la préparation du β glycérophosphate ferreux, l'éther avait vraisemblablement une double action : protectrice contre l'oxydation et précipitante; dans la préparation du β glycérophosphate de man-

ganèse, l'addition d'éther accélère notablement l'apparition du précipité; il s'agit d'un phénomène unique facile à apprécier.

Le précipité est formé de fines aiguilles visibles au microscope (fig. 2).

Séparés de leurs eaux-mères par filtration à la trompe, ces cristaux sont lavés à l'eau distillée jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par addition de chlorure de baryum en milieu chlorhydrique. On les dessèche à l'air libre.

Leur *analyse* donne les résultats suivants :

Perte de poids par dessiccation à 100-110° : 10,70 %.

Phosphore : Prise d'essai 25 milligrammes;

soude titrée consommée : 17 cc³ 6 et 17 cc³ 5, soit

P = 14,08 % et 14,00 %.

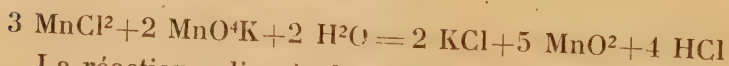
Phosphore p. 100 calculé pour $\text{PO}^4 \text{Mn C}^3 \text{H}^5 (\text{OH})^2$: 13,77 %.

Dosage du manganèse :

Ce dosage fut effectué par la méthode de Guyard-Volhard, qui comporte deux étapes :

Détruire la nature organique de même que pour doser le phosphore.

Sur le résidu minéralisé, appliquer la méthode dont le principe repose théoriquement sur la réaction



La réaction a lieu à chaud.

Elle doit s'effectuer en milieu neutre.

Une teinte rose dans le liquide surnageant le précipité marque la fin de la réaction.

Mode opératoire :

La solution chlorhydrique de manganèse, exempte de matières organiques, est amenée à un volume de 500 cc³ pour une prise d'essai inférieure à 0 gr. 10 de manganèse.

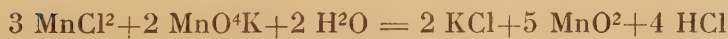
On porte à l'ébullition.

Par le carbonate de soude on neutralise la plus grande partie de l'acidité, puis on achève la neutralisation par addition de 10 gr. d'oxyde de zinc (indifférent au permanganate de potasse).

On laisse bouillir quelques secondes, on retire du feu et l'on fait des affusions, *sans chauffer*, de Mn O⁴K N/10 en agitant fortement après chaque affusion pendant 30 secondes. On laisse reposer après chaque addition de caméléon pour vérifier la teinte de la liqueur, qui s'éclaircit très vite. A mesure que la teinte rose disparaît moins vite, on ajoute des volumes de plus en plus faibles de liqueur titrée jusqu'à ce que le liquide surnageant reste rosé pendant plusieurs minutes, après deux agitations successives de 1/2 minute chacune à 1 minute d'intervalle.

La température finale doit être voisine de 70°.

Calcul :



1/5 de molécule de Mn O⁴K oxyde, donc 3/10 de molécule de sel manganoux.

1 litre de solution N/1 Mn O⁴K oxyderait 3/10 de molécule de sel manganoux.

1 litre de solution N/10 Mn O⁴K oxyderait 3/100 de molécule de sel manganoux.

1 cc³ de solution N/10 Mn O⁴K oxyderait 3/100.000 de molécule de sel manganoux.

$n \times 3/100.000 \times 55$ (55 étant le poids atomique du Mn) = Mn contenu dans prise d'essai.

L'expérience montre que l'on n'utilise que (37) 95,8 % du Mn O⁴K nécessaire à produire la réaction théorique décrite plus haut

Le résultat deviendra donc :

$$\frac{n \times 3/100.000 \times 55 \times 100}{95.800} = n \times \frac{3}{95.800} \times 55 =$$

$$n \times 0,0017223 = \text{manganèse contenu dans la prise d'essai.}$$

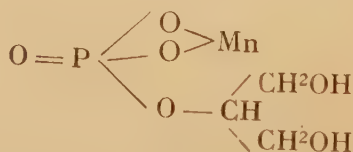
Prise d'essai de sel desséché à 100-110°... 0 gr. 20

Mn O⁴K N/10 utilisé : 28 cc³ 1 et 28 cc³ 3, soit

Mn : 24,19 % et 24,37 %.

Mn calculé pour PO⁴Mn C³H⁵ (OH)² : 24,44 %.

Il est permis de conclure que le produit cristallisé obtenu est bien du glycérophosphate manganoux répondant à la formule



La teneur en eau trouvée, 10,70 %, correspond très sensiblement à 1 molécule 1/2 d'eau de cristallisation.

H₂O calculée pour PO⁴Mn C³H⁵ (OH)², 1 1/2 H₂O : 10,75 %.

Détermination de la solubilité dans l'eau :

Un excès de β glycérophosphate de manganèse fut agité pendant trois jours avec de l'eau distillée à 17°. Le liquide filtré est évaporé à sec au bain-marie bouillant, puis maintenu à l'étuve à 100-110° jusqu'à poids constant. Le résidu trouvé correspond à une solubilité de 0 gr. 60 de sel hydraté pour 100 cc³ d'eau.

Au cours de l'évaporation au bain-marie, on nota que dès que la température s'élève et avant toute évaporation de liquide, un précipité se forme qui prouve que le β glycérophosphate de manganèse est moins soluble à chaud qu'à froid. fait que l'expérience rapportée au début du paragraphe relatif à ce sel pouvait laisser soupçonner.

La préparation d' α glycérophosphate de manganèse donna dans les mêmes conditions que le sel ferreux un précipité gélatineux non cristallisé qui, desséché, avait du reste une teneur en Phosphore et en Manganèse correspondant à un α Glycérophosphate de Manganèse.

β GLYCÉROPHOSPHATE DE ZINC

ROGIER et FIORE (loc. cit.) écrivent que le β glycérophosphate de soude ne donne pas de précipité avec le sulfate de zinc. Si le précipité n'apparaît pas immédiatement il est certain qu'en opérant aux concentrations suivantes et en attendant une dizaine de minutes un volumineux précipité apparaît.

Mélanger les 2 solutions suivantes à froid :

Glycérophosphate de soude ..	30 grs 6
Eau	90 grs
Sulfate de zinc pur	28 grs 7
Eau	90 grs

Le précipité cristallin (fig. 3) recueilli, lavé, séché à l'air libre, est soumis à l'analyse :

Perte de poids à 100-110° 5,6 %

Phosphore : Prise d'essai de sel desséché : 50 milligrammes; soude titrée consommée, 32 cc³ 8 et 33 cc³,
soit $P = 13,12 \%$
et $13,20 \%$

P % calculé pour $PO^4 Zn C^3H^5 (OH)^2$ 13,19

Dosage du *zinc*. — Ce métal a été dosé par la méthode pondérale ordinaire comportant les étapes suivantes :

Dissolution en s'aidant d'un acide minéral;

Neutralisation de la majeure partie de l'excès d'acidité par $CO^3 Na^2$;

Addition d'acétate de soude;

Précipitation, par un courant de H^2S , du zinc contenu dans la solution à l'état de sulfure de zinc blanc.

Filtration, lavage du précipité à l'eau sulfhydrique;

Dessiccation à l'étuve à 100°;

Calcination en présence de NO^3NH^4 .

Le résidu humecté, après refroidissement, par $\text{CO}^3 (\text{NH}^4)^2$ est calciné à nouveau.



β Glycérophosphate de zinc

Fig. 3

Lorsqu'on a répété cette opération à trois reprises on a un résidu d'oxyde de zinc qu'on pèse :

Zn calculé pour $\text{PO}^4 \text{Zn C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2 \dots$ 27,65 %

Prise d'essai de sel desséché : 1 gramme.

Poids notés : 340 milligrammes de Zn O.

337

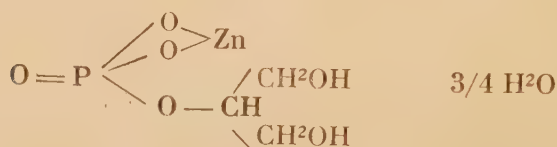
soit 27,5 et 27 % de Zn.

Le produit cristallin obtenu doit contenir 3/4 de molécule d'eau de cristallisation.

H²O calculée pour C³H⁵ (OH)² PO⁴ Zn, 3/4 H²O :
5,43 %.

Trouvé 5,6 %

Le β Glycérophosphate de zinc répond bien à la formule suivante :



La solubilité dans l'eau à 17° établie par évaporation à sec de 100 cc³ d'eau ayant été en contact avec un excès de β Glycérophosphate de zinc pendant trois jours est de 0 gr. 77 de sel cristallisé pour 100 cc³ d'eau.

β GLYCÉROPHOSPHATE ACIDE D'ANILINE

La préparation du β glycérophosphate neutre d'aniline fut d'abord tentée par le procédé suivant :

Mélanger à chaud les deux solutions :

Chlorhydrate d'aniline	25 grs 9
Eau	50 grs
β Glycérophosphate de soude. .	30 grs 6
Eau	50 grs

Après un moment de contact on observe qu'un liquide huileux vient surnager la couche aqueuse : ce liquide est constitué par de l'aniline qui ne se combine pas, partiellement, sinon totalement, à l'acide glycérophosphorique.

On filtre sur un filtre mouillé; on évapore jusqu'à pellicule au bain-marie bouillant le liquide filtré.

On ajoute un excès d'alcool à 95° qui, dans notre esprit, devait précipiter le chlorure de sodium et laisser en dissolution le glycérophosphate d'aniline s'il existait. En réalité, le précipité obtenu contenait à la fois du chlorure de sodium et du β glycérophosphate d'aniline. Quoi qu'il en soit, nous avons évaporé la solution alcoolique qui laissa déposer des cristaux carrés transparents (fig. 4) et volumineux. Ces cristaux furent soumis à l'analyse.

Perte de poids à 100-110° : 26,9 %.

Phosphore. — Prise d'essai de produit desséché : 25 milligrammes;

Soude tirée consommée : 15 cc³ et 14 cc³ 9,
soit : 11,9 et 12 % de P.

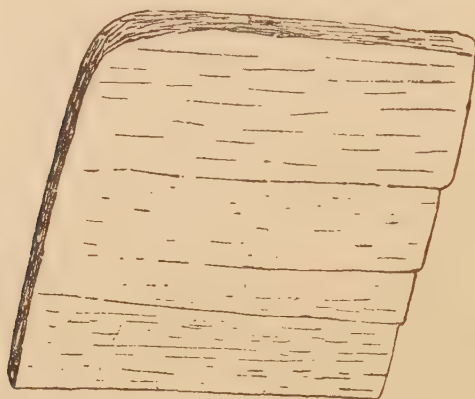
P calculé pour $\text{PO}^4 \text{H}^2 \text{C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2 \text{C}^6\text{H}^5 \text{NH}^2$: 11,6 %.

Nous avons donc obtenu un β glycérophosphate acide d'aniline (le glycérophosphate neutre aurait eu une teneur en phosphore de 8,7 %).

Pour avoir un meilleur rendement dans la préparation de ce sel, nous avons fait, à partir du β glycérophosphate de soude, un β glycérophosphate de plomb, précipité le plomb par H^2S de manière à obtenir l'acide β glycérophosphorique qui a été dosé volumétriquement par la méthode d'Astruc et mis en contact à chaud avec une solution alcoolique d'aniline dans la proportion de 9 grs 3 d'aniline pour 17 grs 2 d'acide β glycérophosphorique.

La solution obtenue évaporée à l'air libre a laissé

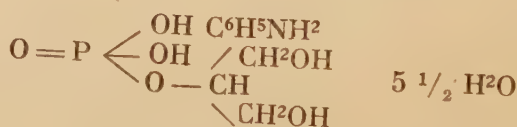
déposer de gros cristaux semblables à ceux obtenus précédemment et donnant à l'analyse des résultats analogues pour la teneur en eau et en phosphore.



β Glycérophosphate acide d'aniline

Fig. 4

Il est permis de conclure qu'il n'existe que le glycérophosphate *acide* d'aniline répondant à la formule :



cristallisant avec 5 molécules 1/2 d'eau.

H₂O calculée pour PO⁴ H² C³H⁵ (OH)² C⁶H⁵ NH² :

.....	26,09 %
Trouvé : H ₂ O	26, 9 %

Point de fusion :

En opérant par projection directe sur le bain de

mercure le produit ne fond plus en-dessous de 108° C. La fusion instantanée n'est complète qu'à 112°.

Au bloc de Maquenne, par chauffage progressif on observe la fusion à 100°; la fusion instantanée a lieu aux environs de 105°.

En raison de la forte teneur en eau de cristallisation il se produit vraisemblablement une fusion aqueuse qui empêche d'observer le phénomène avec netteté.

Solubilité :

Dans l'eau : 100 cc³ d'une solution saturée à la température de 17° par contact avec un excès de sel contiennent 36 grs de sel cristallisé.

Dans l'alcool : 100 cc³ d'une solution saturée dans les mêmes conditions avec l'alcool à 95° contiennent 1 gr. de produit cristallisé.

Réaction de la solution aqueuse :

La solution aqueuse est acide au tournesol, neutre à l'hélianthine, acide à la phtaléine du phénol, de sorte que le β glycérophosphate d'aniline doit pouvoir se doser volumétriquement en procédant ainsi :

Dissoudre 3 grs 64 (1/100^e de molécule) de β glycérophosphate acide d'aniline dans eau qsp 100 cc³.

Prélever 10 cc³ de solution, ajouter de la phtaléine du phénol et faire des affusions de solution N/10 de soude jusqu'à virage au rose.

Si le produit est pur, on doit consommer 10 cc³ de liqueur titrée.

1 cc³ de Na OH N/10 correspond à 0 gr. 0364 de β glycérophosphate d'aniline.

La préparation de l' α glycérophosphate d'aniline a été tentée à partir de l'acide α glycérophosphorique et de l'aniline par un procédé semblable à celui du β glycérophosphate, n'a donné qu'un résidu huileux, incristallisable, soit par évaporation de la solution aqueuse, soit par addition d'alcool, soit par addition d'alcool puis d'éther.

Des tentatives de préparation furent faites pour les β glycérophosphates de α naphtylamine et β glycérophosphates de β naphtylamine, neutres et acides, par double décomposition entre le β glycérophosphate de soude et les chlorhydrates de α et β naphtylamine ; elles ne donnèrent pas de résultats.

Il en fut de même pour les tentatives de combinaisons de l'acide α glycérophosphorique avec la quino-
léine et les α et β naphtylamines.

α GLYCÉROPHOSPHATE BASIQUE DE CINCHONIDINE

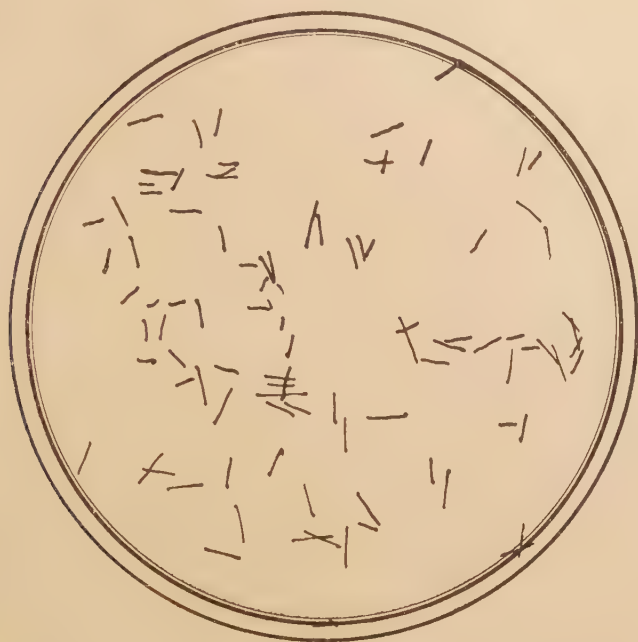
Pour préparer ce sel il faut combiner deux molécules de Cinchonidine à 1 molécule d'acide α glycérophosphorique.

On prend 4 cc³ 2 d'acide α glycérophosphorique que l'on ajoute à la solution :

Cinchonidine	10 grs
Alcool à 95° chaud	100 grs

Le mélange reste limpide, ne précipite pas par refroidissement; il ne précipite pas par addition de deux volumes d'eau; il ne précipite pas par addition d'éther. Si on ajoute un excès d'eau on obtient un précipité cristallisé (fig. 5).

Ce précipité séparé desséché à l'air libre est soumis à l'analyse.



β Glycérophosphate basique de Cinchonidine

Fig. 5

Analyse :

Perte de poids par dessiccation à 100-110° : 12,3 %.

Phosphore. — Prise d'essai de sel desséché : 100 milligrammes.

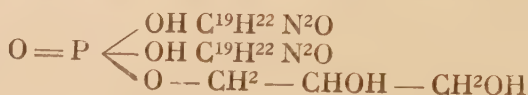
Soude tirée consommée : 21 cc³ 5 et 21 cc³ 7.

soit : P = 4,3 et 4,34 %.

Phosphore calculé pour

$\text{PO}^4 \text{H}^2 \text{C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2 (\text{C}^{19} \text{H}^{22} \text{N}^2\text{O})^2$: 4,07 %.

Le corps cristallisé obtenu (fig. 6) est donc de l' α glycérophosphate basique de quinine de formule :



Pour $\text{PO}^4 \text{H}^2 \text{C}^3\text{H}^5 (\text{OH})^2 (\text{C}^{19} \text{H}^{22} \text{N}^2\text{O})^2 + 6 \text{H}^2\text{O}$, on calcule une perte de poids à 100° de 12,44.

On a trouvé 12,30.

On peut donc admettre que l' α glycérophosphate de Cinchonidine cristallisé avec 6 molécules d'eau.

Solubilité :

Dans l'eau à 17° . — 100 cc³ d'une solution saturée obtenue par contact de 3 jours avec un excès de sel contiennent 0 gr. 125 de sel cristallisé.

Dans l'alcool à 95° . — 100 cc³ d'une solution saturée dans les mêmes conditions contiennent 1 gr. 90 de sel cristallisé.

Point de fusion instantané sur bain de mercure $140^\circ\text{--}141^\circ \text{C}$.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai : 1 gr. 5 dissous dans l'alcool absolu qsp 100 cc³; température 17°C ., tube 2 décimètres : déviation observée = $-2^\circ 46$, soit $\alpha_D = -92^\circ 13'$ pour une solution à 1,5 % dans l'alcool absolu.

Prise d'essai 0,75 dans alcool absolu qsp 100 cc³; température 17°C ., tube de 2 décimètres. Déviation observée $-1^\circ 20'$, soit $\alpha_D = -88^\circ 53'$ pour une solution à 0,75 % dans l'alcool absolu.

β GLYCÉROPHOSPHATE BASIQUE DE CINCHONIDINE

On fait agir 1 molécule de sulfate basique de Cinchonidine sur 1 molécule de glycérophosphate de soude de la manière suivante :

Sulfate basique de Cinchonidine.. 7,96
Eau bouillante 200 grs

A la solution bouillante on ajoute la solution bouillante suivante :

Glycérophosphate de soude 3 grs 06
Eau 10 cc³

On laisse refroidir; un précipité se produit qu'on recueille, lave à l'eau jusqu'à absence de précipité des eaux de lavage avec BaCl² en milieu chlorhydrique.

Le précipité desséché est soumis à l'analyse :

Perte de poids à 100-110° 2.4 %

Calculé pour

PO⁴ H² C³H⁵ (OH)² (C¹⁹ H²² N²O)², H²O. 2,3 %

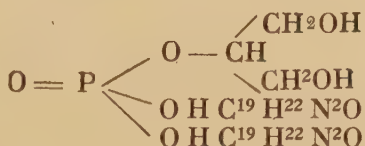
Phosphore. — Prise d'essai : 100 milligrammes ;
soude titrée consommée : 20 cc³ 6 et 20 cc³ 5,

soit : P = 4,12 et 4,10 %.

P calculé pour

PO⁴ H² C³H⁵ (OH)² (C¹⁹ H²² N²O)² 4,07 %

On peut donc attribuer au β glycérophosphate de Cinchonidine la formule suivante :



Solubilité :

Dans l'eau : 100 cc³ d'une solution saturée à 17° contiennent 0 gr. 14 de sel hydraté.

Dans l'alcool : 100 cc³ d'une solution saturée à 17° contiennent 0 gr. 75 de sel hydraté.

Point de fusion : Le point de fusion instantané observé sur bain de mercure fut de 135°.

Le sel se ramollit déjà au-dessous de cette température si on le laisse séjourner sur le bain de mercure.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai : 3 grammes ; alcool absolu qsp, 100 cc³; température, 17° C., tube de 2 décimètres. Déviation observée, — 7° 38'.

Soit $[\alpha]_D = -127^\circ 13'$ pour une dilution de 3 % dans l'alcool absolu.

Prise d'essai : 1 gr. 5 dans l'alcool absolu qsp 100 cc³; température, 17° C., tube de 2 décimètres ; déviation observée — 3° 52'.

Soit $[\alpha]_D = -128^\circ 53'$ pour une solution de 1,5 % dans l'alcool absolu.

Il était logique de penser que la Cinchonine comme la Cinchonidine, son isomère, fournirait un α et un β glycérophosphate basique. Il n'en est rien; à plusieurs reprises, l'essai de préparation du β glycérophosphate basique de Cinchonine a fourni un précipité cristallisé qu'on pouvait présumer être le sel en question; l'analyse a prouvé qu'il ne contenait pas de phosphore. La Cinchonine ne fournit donc pas de sels basiques avec l'acide glycérophosphorique.

J'ai entrepris ensuite la préparation de sels neutres de Cinchonine par le procédé suivant :

J'ai mis en suspension 10 grs de Cinchonine dans 100 grs d'un mélange à parties égales de chloroforme et d'alcool. L'addition de 8 cc³ 4 de solution d'acide α glycérophosphorique provoque la formation d'une



β Glycérophosphate basique de Cinchonidine

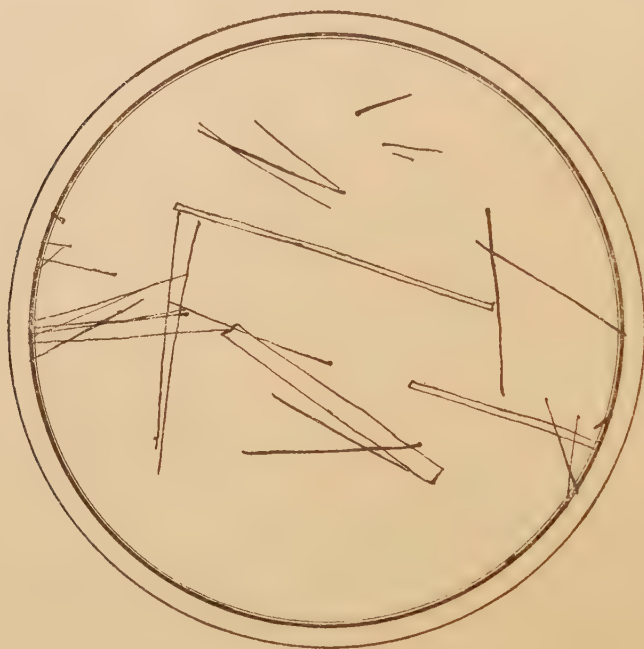
Fig. 6

solution limpide de couleur jaunâtre. Cette solution additionnée d'eau ne fournit qu'un précipité huileux. Additionnée d'éther, elle provoque l'apparition d'un liquide huileux. Evaporée à consistance sirupeuse, on ne peut obtenir de produit cristallisé. Il existe donc bien un glycérophosphate neutre mais non cristallisable.

α GLYCÉROPHOSPHATE BASIQUE DE QUININE

Préparation. — Dissoudre 7 grs 56 de quinine officinale dans 50 grs d'alcool à 95°.

Faire d'autre part une dilution de 2 cc³ 44 de la solution d'acide glycérophosphorique dans 50 cc³ d'eau.



α Glycérophosphate basique de quinine

Fig. 7

Mélanger les 2 solutions; un précipité se produit lentement (fig. 7). Ce précipité recueilli, lavé à l'eau distillée, séché, est soumis à l'analyse.

Perte de poids à 100-110° 8,80 %

H^2O calculée pour

$PO^4 H^2 C^3H^5 (OH)^2 (C^{20} H^{24} N^2 O^2)^2, 4 \frac{1}{2} H^2O.$ 8,99 %

Phosphore calculé pour $PO^4 H^2 C^3H^5 (OH)^2$

$(C^{20} H^{24} N^2 O^2)^2$ 3,77 %

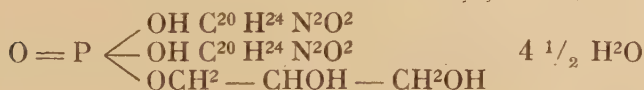
Prise d'essai de sel desséché, 100 milligrammes.

Soude consommée : 20 cc³ 1, -9 cc⁶ et 19 cc².

Soit : P = 4,02 et 3,98 %.

Quinine. — Un poids connu d' α glycérophosphate de quinine dissous dans l'eau à l'aide d'acide chlorhydrique est additionné d'ammoniaque en excès; la quinine précipitée est extraite à l'éther; l'éther évaporé laisse un résidu de quinine anhydre qui desséché à l'étuve correspond à 71 % du sel cristallisé mis en œuvre. Calculé à 71,9 % de quinine dans le sel cristallisé à 4 mol. 1/2 d'eau.

On peut donc attribuer au sel obtenu la formule d'un glycérophosphate basique de quinine cristallisé avec 4 molécules 1/2 d'eau :



Point de fusion instantané :

Le produit fond à 145° C. sur le bain de mercure.

Au bloc de Maquenne, le point de fusion observé fut de 148°.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai : 1 gr. 5 dans l'alcool absolu qsp 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres; déviation observée, — 4°58'; soit [6] = — 165° 33'.

Prise d'essai, 0 gr. 75 dans l'alcool absolu qsp 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres; déviation observée — 2° 4; soit [6] D = — 137° 46'.

Le pouvoir rotatoire augmente avec la concentration.

Solubilité. — 100 cc³ d'une solution saturée dans l'alcool à 95° (obtenue par agitation d'un excès de sel cristallisé à une température de 17° pendant trois jours) contiennent 0 gr. 80 de sel cristallisé.

100 cc³ d'une solution aqueuse saturée dans les mêmes conditions de temps et de température contiennent 0 gr. 13 de sel cristallisé.

β GLYCÉROPHOSPHATE BASIQUE DE QUININE

Une tentative de préparation, par double décomposition entre le bromhydrate neutre de quinine et le β glycérophosphate de soude, du β glycérophosphate neutre de quinine a donné, l'analyse l'a démontré, du β glycérophosphate basique.

Pour préparer le β glycérophosphate basique de quinine on prépare à chaud les deux solutions suivantes :

Bromhydrate basique de quinine	8 grs 46
Eau	200 cc ³
Glycérophosphate de soude	3 grs 06
Eau	40 grs

On mêle les deux solutions chaudes; un trouble laiteux se produit immédiatement; par refroidissement, des aiguilles volumineuses (fig. 8) prennent

naissance qui sont séparées des eaux mères par filtration à la trompe, lavées à l'eau distillée puis séchées à l'air libre.



β Glycérophosphate basique de quinine

Fig. 8

L'analyse donne les résultats suivants :

Perte de poids à 100-110°

Trouvé 14,10 %

H₂O calculée pour

PO⁴ H² C³H⁵ (OH)² (C²⁰ H²⁴ N² O²)² 8H₂O . 14,4 %

Phosphore. — Prise d'essai, 100 milligrammes de sel desséché.

Soude titrée consommée, 19 cc³ 6 et 19 cc³ 3

Soit : P = 3,92 et 3,94 %.

P Calculé pour

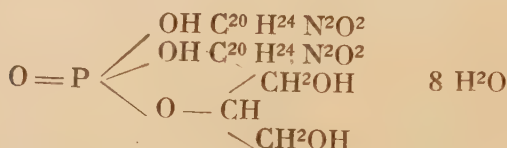
PO⁴ H² C³H⁵ (OH)² (C²⁰ H²⁴ N²O²)² 3,77 %

Quinine. — Dosée comme pour l' α glycérophosphate correspondant.

Trouvé : 67,5 % de quinine.

Calculé : 67,2 % pour le sel cristallin à 8 H²O.

On peut attribuer au glycérophosphate obtenu la formule suivante :



correspondant à un β glycérophosphate basique de quinine.

Point de fusion instantané sur bain de mercure + 176° C.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai, 1 gr. 50 de sel cristallisé dissous dans l'alcool-glycérine qsp 100 cc³.

Température, 17° C., tube de 2 décimètres.

Déviati on observée = — 4° 54'.

Soit [α] D = — 163° 20'.

Prise d'essai, 0 gr. 75 de sel cristallisé dans l'alcool de glycérine qsp 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres; déviati on observée — 2°.

Soit [α] D = — 133° 20'.

Le pouvoir rotatoire augmente avec la concentration de la solution.

Solubilité. — 100 cc³ d'une solution aqueuse saturée contiennent 0 gr. 15 de sel cristallisé.

100 cc³ d'une solution saturée dans l'alcool à 95° contiennent 1 gr. 25 de sel cristallisé. (Ces solutions saturées ayant été obtenues par agitation à la température de 17° C. d'un excès de sel avec le dissolvant).

COMPARAISON DU GYCÉROPHOSPHATE DE QUININE
OFFICINAL AVEC LES α ET β GYCÉROPHOSPHATES DE QUININE

Il me parut intéressant de comparer quelques-uns des caractères d'identité du glycérophosphate basique de quinine avec les α et β glycérophosphates de ce même alcaloïde.

Le sel officinal, du fait de la date de son inscription au Codex, est évidemment un sel préparé à partir d'acides glycérophosphoriques α et β mélangés en proportions inconnues. Les seuls glycérophosphates connus alors étaient des mélanges de sels des 2 isomères α et β et les glycérophosphates de quinine étudiés jusqu'à ce moment n'échappaient pas à cette règle.

ADRIAN et TRILLAT⁽⁴⁰⁾ l'avaient obtenu amorphe à partir du glycérophosphate acide de calcium.

E. MERCK⁽⁴¹⁾ le décrit cristallisé; M. PRUNIER⁽⁴²⁾ le décrit comme un sel cristallisé à 5 molécules d'eau, tandis que FALLIÈRES prépare un sel à 7 molécules d'eau, et CARRÉ (loc. cit.) prépare un sel à 4 molécules d'eau.

Le Codex adopte comme forme officinale le sel à 5 H²O tout en spécifiant que « l'hydratation varie avec

les conditions de concentration et de température de la cristallisation ».

Il me semble arbitraire de comparer des sels officinaux (achetés dans le commerce), cristallisés avec 5 H²O, avec un glycérophosphate cristallisé avec 4 H²O 1/2 et un glycérophosphate cristallisé avec 8 H²O : les différences constatées peuvent provenir des quantités variables d'eau de cristallisation.

La dessiccation à l'étuve à 100° me parut devoir amener tous ces corps à un état permettant la comparaison de leurs points de fusion et pouvoirs rotatoires.

Deux glycérophosphates de quinine du commerce furent examinés; je les appellerai échantillons A et B.

Voici les déterminations faites :

Echantillon A (de glycérophosphate de quinine du commerce) :

Point de fusion avant dessiccation : vers 145°.

Point de fusion après 8 heures d'étuve à 100° (le produit a jauni légèrement) : 144-145°

Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -140^\circ$ (par dissolution de 0 gr. 75 de l'échantillon étuvé dans 55 cc³ d'un mélange alcool-glycérine utilisé pour tous les autres échantillons).

Echantillon B (de glycérophosphate de quinine du commerce) :

Point de fusion avant dessiccation : vers 142°, sans netteté; fond d'ailleurs plus bas en se ramollissant préalablement et en jaunissant.

(Ce produit ne répond pas aux exigences du Codex.)

Point de fusion après séjour à l'étuve (où le produit a jauni moins que l'échantillon A) : vers 140°.

Pouvoir rotatoire $[\alpha]$ D = —118° (pour 1 gr. 50 de sel dans 100 cc³ du mélange alcool-glycérine).

α Glycérophosphate basique de quinine :

Point de fusion après 8 heures d'étuve (où le produit a jauni assez fortement) : +146°.

Pouvoir rotatoire $[\alpha]$ D = —130° (pour 1 gr. de sel dans 100 cc³ du mélange alcool-glycérine).

$[\alpha]$ D = —124° pour une dilution double.

Glycérophosphate basique de quinine :

Ne jaunit PAS après 8 heures d'étuve.

Le point de fusion du produit desséché est alors difficile à saisir : à 145°, le corps reste solide; à 150°, une parcelle projetée sur le bain de mercure fond instantanément et complètement, mais se reprend plus ou moins rapidement en une masse jaune clair dont la viscosité augmente progressivement pour aboutir à l'état solide, même en maintenant la température qui a primitivement provoqué l'état transitoire de fusion.

Si on augmente la température jusqu'à 185°, le produit solidifié, que j'appellerai conventionnellement « un goudron », fond complètement sans se reprendre en masse, même après un grand abaissement de température; par refroidissement total, il donne une matière jaune d'aspect vitreux, transparent.

Entre 175° et 185°, la première fusion persiste assez longtemps; du moins, la resolidification reste plus

ou moins partielle (spécialement pour les plus gros fragments fondus, qui se solidifient plus rapidement) : il y a là une anomalie, car si l'on admet une décomposition du produit par la chaleur, celle-ci devrait être plus sensible sur de petites quantités.

En résumé, à 145° le corps ne fond pas.

De 145° à 175° le corps fond en se reprenant en masse.

De 175° à 185° le corps fondu semble persister plus ou moins longtemps et plus ou moins partiellement.

A 185° la fusion totale est suivie d'une très longue surfusion.

Le sel qui a servi aux essais ci-dessus était le sel analysé au cours de ce travail, qui répond bien à la formule d'un glycérophosphate basique de quinine, et seule l'hypothèse d'une altération du produit par la chaleur semblait pouvoir être admise. Toutefois, pour me mettre à l'abri du reproche d'une impureté non décelable à l'analyse, j'ai fait recristalliser à plusieurs reprises dans l'alcool à 60° ce même sel par dissolution à chaud et cristallisation par refroidissement. Le produit ainsi purifié fut desséché à 100° et même à 110°; il resta parfaitement blanc.

Les phénomènes signalés ci-dessus se reproduisirent exactement. On peut donc admettre que le β glycérophosphate de quinine se transforme en une sorte de « goudron » sous l'action de la chaleur à partir de 146° environ; cette transformation ne s'observe bien *qu'avec le sel desséché*, ayant subi longuement la chaleur de l'étuve à 100°, et non avec le sel contenant son eau de cristallisation.

Une preuve de plus de cette altération est donnée par le fait suivant : la masse jaune, transparente, provenant du β glycérophosphate desséché, puis chauffé à 185° , est dissoute dans 20 fois son poids d'alcool à 60° au bain-marie bouillant. Par refroidissement et repos prolongé, aucune cristallisation n'apparaît, tandis que lorsqu'on dissout dans les mêmes conditions un glycérophosphate de quinine, il cristallise de nouveau en belles aiguilles. La solidification et la deuxième fusion, consécutives à la première fusion observée, correspondent bien à une transformation du β glycérophosphate de quinine en un corps fondant à une température plus élevée que lui.

Une autre série d'expériences furent faites sur les α et β glycérophosphates cristallisés avec 5 molécules d'eau.

Quand on dissout à chaud les α et β glycérophosphates étudiés précédemment dans 20 fois leur poids d'alcool à 60° et qu'on les abandonne au refroidissement lent et prolongé, on obtient des aiguilles bien cristallisées qui, desséchées, ont une teneur en eau correspondant à 5 H_2O .

Perte de poids de l' α glycérophosphate de

quinine à $100-110^{\circ}$ 10,5 %

Perte de poids du β glycérophosphate de

quinine à $100-110^{\circ}$ 10,8 %

H_2O calculée pour

$PO_4 H^2 C^3 H^5 (OH)^2 (C^{20} H^{24} N^2 O^2)^2$ 5 H_2O ... 9,89 %

Les sels ainsi obtenus fondent (P. F. instantané) :

l' α glycérophosphate de quinine vers 145° ,

le β glycérophosphate de quinine vers 180° .

Lorsqu'on mélange intimement au mortier poids égal d' α et de β glycérophosphate de quinine, on obtient une poudre dont le point de fusion est compris entre 159° et 165° (certains fragments constitués sans doute par de l' α glycérophosphate seul, fondent à une température inférieure).

Si l'on fait cristalliser dans 20 fois son poids d'alcool à 60° le mélange ci-dessus, on obtient une cristallisation homogène en longues aiguilles incolores, dont la teneur en eau est voisine de 10 % et qui fondent à 145° . On produit donc ainsi un corps cristallisé, cependant formé par deux espèces chimiques définies, ayant le point de fusion du composant le plus fusible. Ce point de fusion correspond à celui qui est inscrit au Codex et l'on reproduit synthétiquement le sel qui y est décrit, vérifiant ainsi que c'est bien un mélange. Ce mélange est cependant d'un caractère spécial; il est sans doute dû à la superposition dans les mêmes cristaux des deux sels α et β isomorphes, puisque le mélange intime au mortier des constituants ne permet pas de reproduire le point de fusion indiqué au Codex et obtenu par cristallisation.

On remarquera que la teneur en eau des glycérophosphates de quinine semble varier avec le degré alcoolique de la liqueur où ils prennent naissance.

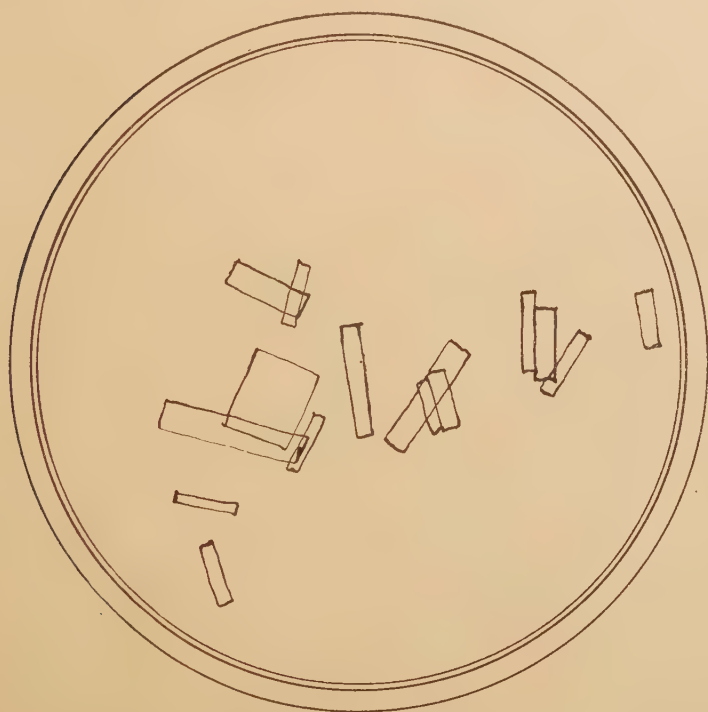
CARRÉ obtient le sel anhydre dans l'alcool absolu; il obtient dans l'alcool à 80° un sel à 4 H_2O .

Dans l'alcool à 70° , j'ai obtenu un α glycérophosphate avec 4 $\frac{1}{2}$ H_2O ; dans l'alcool à 60° , j'ai obtenu des sels α et β avec 5 H_2O .

Dans l'eau pure, c'est un β glycérophosphate à 8 H₂O qui a été obtenu.

α GLYCÉROPHOSPHATE ACIDE DE STRYCHNINE

Lorsqu'on essaye de faire la combinaison de 2 molécules de strychnine avec 1 molécule d'acide α gly-



α Glycérophosphate acide de strychnine

Fig. 9

cérophosphorique, on ne peut obtenir la combinaison de la totalité de strychnine mise en œuvre. Il n'est

pas possible (et le fait se trouvera vérifié pour le β glycérophosphate) d'obtenir le glycérophosphate neutre de strychnine.

Au contraire, par le procédé suivant on obtient facilement l' α glycérophosphate acide.

Dissoudre 10 grammes de strychnine dans chloroforme q.s.

Ajouter solution d'acide α glycérophosphorique, 7 cc³ 4,

Eau, 50 cc³.

Porter le tout au bain-marie bouillant, de manière à chasser tout le chloroforme. On obtient, après évaporation de ce dissolvant, une solution aqueuse d' α glycérophosphate acide de strychnine, qu'on concentre jusqu'à début de pellicule.

L'emploi du chloroforme facilite la combinaison. Si on se borne à mettre en présence d'acide α glycérophosphorique la strychnine pulvérisée, la dissolution de celle-ci est très lente, même en s'aidant du bain-marie bouillant. L'emploi du chloroforme permet au contraire d'obtenir intégralement la combinaison de 1 molécule de strychnine avec 1 molécule d'acide glycérophosphorique.

La solution concentrée est dissoute dans l'alcool à 95° en excès; on ajoute ensuite de l'éther en excès, un précipité cristallisé (fig. 7) abondant se produit, qu'on recueille et dessèche à l'air libre.

Ce précipité soumis à l'analyse donne les chiffres suivants :

Perte de poids à 100-110° : 5,78 %.

H₂O calculée pour PO⁴ H² (C²¹ H²² N² O²) C³ H⁵ (OH)²
+ 2 H₂O : 6,64 %.

Phosphore : Phosphore calculé pour



Prise d'essai : 50 milligrammes de sel desséché;
soude titrée consommée : 16 cc³ 8 et 17 cc³, soit 6,72 et
6,80 % de P.

Dosage de strychnine :

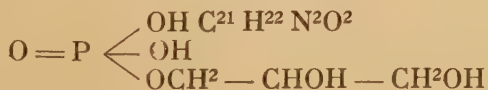
A 1 gramme de produit cristallisé dissous dans
20 grammes d'eau, on ajoute un excès de soude et
20 grammes de chloroforme. On agite et on décante
le chloroforme; on lave la solution aqueuse à plu-
sieurs reprises avec 5 cc³ de chloroforme chaque fois.
On réunit toutes les liqueurs chloroformiques, qu'on
place dans une capsule tarée; on laisse l'évaporation
se produire à la température ordinaire; on la termine
au bain-marie bouillant, puis à l'étuve.

Strychnine calculée pour



Trouvé 60,5 %

Des analyses ci-dessus on peut conclure que le pro-
duit obtenu est bien l' α glycérophosphate acide de
strychnine de formule



cristallisé avec 2 molécules d'eau.

Point de fusion instantané : 238° à 239° centi-
grades.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai : 3 grammes dans eau q.s.p., 100 cc³; température, 17° C.; tube, 2 décimètres. Déviation observée : $-1^{\circ}4'$,

soit $[\alpha] D = -17^{\circ}46'$.

Prise d'essai : 1 gr. 5 dans eau q.s.p., 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres. Déviation observée : $-32'$,

soit $[\alpha] D = -17^{\circ}46'$.

La dilution de la liqueur ne modifie donc pas le pouvoir rotatoire.

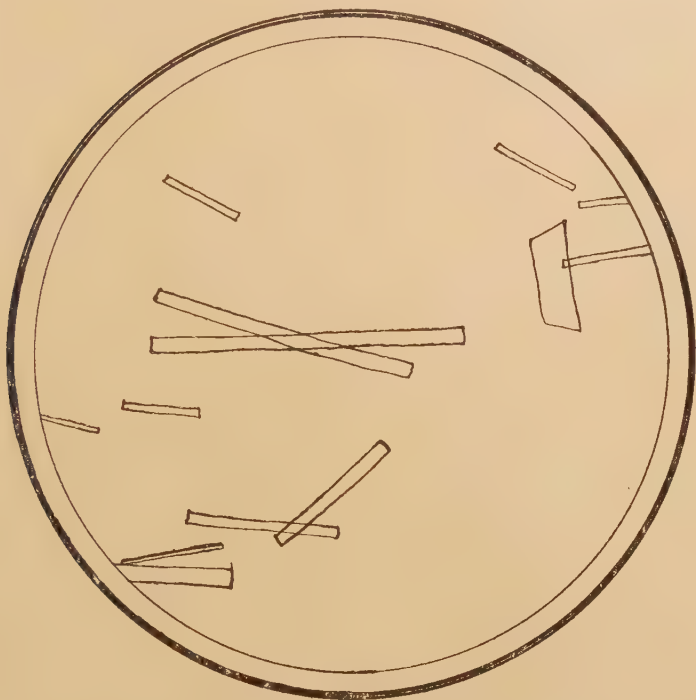
Solubilité. — Dans l'eau : 100 cc³ d'une solution aqueuse saturée, obtenue par agitation d'un excès de sel avec l'eau pendant trois jours à la température de 17° contiennent 21 grammes de produit cristallin.

Dans l'alcool : 100 cc³ d'une solution dans l'alcool à 95°, obtenue dans les mêmes conditions, contiennent 0 gr. 58 de sel hydraté.

β GLYCÉROPHOSPHATE DE STRYCHNINE

Lorsqu'on met en présence 1 molécule de sulfate neutre de strychnine avec 1 molécule de β glycérophosphate de soude, au lieu d'obtenir une solution dans l'eau de β glycérophosphate neutre de strychnine et de sulfate de soude, on observe qu'il se sépare des cristaux insolubles dans l'eau, solubles dans le chloroforme, identifiés par la suite pour de la strychnine. La solution additionnée d'alcool à 95° après concentration, filtrée, puis additionnée d'éther, laisse déposer des cristaux que l'analyse démontre être du β glycérophosphate acide de strychnine. Le

mélange de deux solutions aqueuses de sulfate neutre de strychnine et de glycérophosphate de soude donne de la strychnine libre, du glycérophosphate acide de strychnine et du sulfate de soude. Ainsi se



β Glycérophosphate acide de Strychnine

Fig. 10

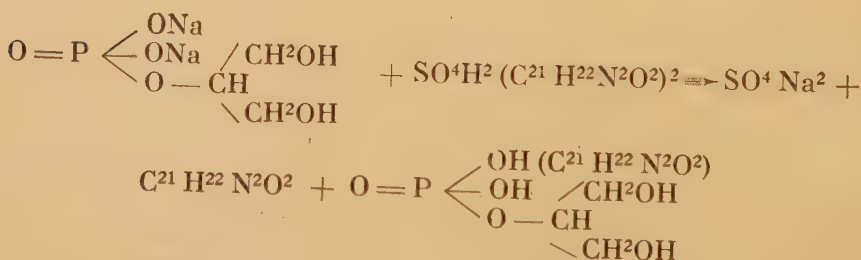
trouve vérifié le fait observé déjà pour le glycérophosphate de strychnine que l'acidité moyenne de l'acide phosphorique ne se combine pas avec la strychnine, base vraisemblablement trop faible. Cette

constatation explique le précipité observé si souvent dans les ampoules de formule

Sulfate de strychnine.....	1 milligr.
Glycérophosphate de soude.....	0 gr. 10
Eau distillée q.s.p.	1 cc ³

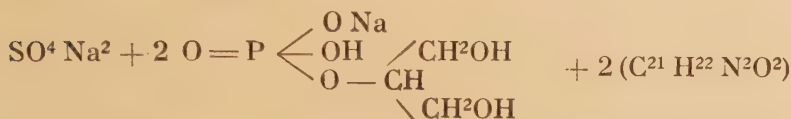
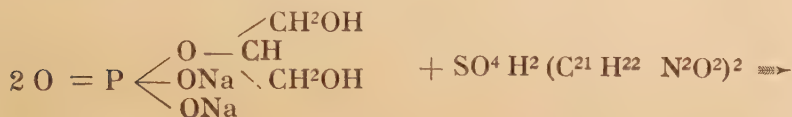
La soude combinée à l'acide glycérophosphorique prend la place de la strychnine et transforme *tout* l'acide sulfurique en sulfate de soude; la strychnine ne trouve tout au plus que la moitié de la quantité d'acide fort nécessaire à sa neutralisation. Encore, dans le cas d'un excès de glycérophosphate de soude par rapport au sulfate de strychnine est-il possible d'envisager que le sulfate de strychnine fait double décomposition, d'abord avec la combinaison sodique de l'oxhydryle, acide moyen ne libérant qu'un acide incapable de se combiner avec la strychnine qui doit se trouver intégralement précipitée à l'état de base libre insoluble dans l'eau.

C'est la réaction suivante qui explique cette précipitation dans le cas de mélange de quantités équimoléculaires.

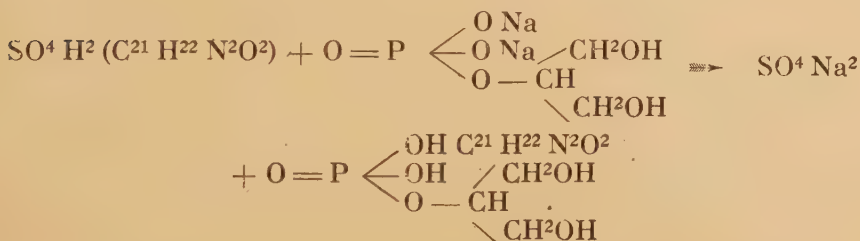


La précipitation de la totalité de la strychnine pourrait s'expliquer dans le cas où 2 molécules au

moins de glycérophosphate de soude se trouveraient en présence de 1 molécule de strychnine par les équations suivantes :



Pour préparer le glycérophosphate acide de strychnine, il nous a paru plus avantageux de partir du sulfate acide de strychnine cristallisé à 2 molécules d'eau; par la réaction suivante, on se rend compte qu'il faut, pour 1 molécule de sulfate acide de strychnine, 1 molécule de glycérophosphate de soude :



On dissout 9 gr. 36 de sulfate acide de strychnine (qui est moins soluble dans l'eau que le sulfate neutre) dans 500 cc³ d'eau chaude.

On ajoute une solution de 6 gr. 12 de glycérophosphate de soude dans 30 cc³ d'eau. La solution reste limpide, aucun précipité cristallin n'y prend naissance.

On concentre au bain-marie à début de pellicule, on ajoute un excès d'alcool à 95°, on filtre, puis on

additionne la liqueur d'un excès d'éther; un précipité se produit (fig. 8) qui, desséché, est soumis à l'analyse.

Perte de poids à 100-110° : 6,2 %.

H²O calculée pour PO⁴ H² C²¹ H²² N²O² C³H⁵ (OH)²
2 H²O : 6,64 %.

Phosphore. — Prise d'essai de sel desséché : 50 milligrammes ; soude titrée consommée : 15 cc³ 7 et 15 cc³ 8, soit P = 6,28 et 6,32 %.

Phosphore calculé pour

PO⁴ H² C²¹ H²² N²O² C³H⁵(OH)² : 6,12 %.

Strychnine calculée pour

PO⁴ H² C²¹ H²² N²O² C³H⁵(OH)² : 61,15 %.

Trouvé : 61 %.

Point de fusion instantané déterminé sur le bain de mercure : 245 à 247° centigrades.

Pouvoir rotatoire. — Prise d'essai : 3 grammes dans eau q.s.p, 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres. Déviation observée : —1°14'

Prise d'essai : 1 gr 36 dans eau q.s.p., 100 cc³; température, 17° C.; tube de 2 décimètres. Déviation observée : —36°,

soit $[\alpha]_D = -22^\circ$.

Le pouvoir rotatoire n'est pas sensiblement modifié par la dilution.

Solubilité :

Dans l'eau : 100 cc³ d'une solution aqueuse saturée, obtenue par agitation d'un excès de sel avec

l'eau pendant trois jours à la température de 17° contiennent 17 gr. 5 de sel cristallin.

Dans l'alcool : 100 cc³ d'une solution dans l'alcool à 95°, obtenue dans les mêmes conditions, contiennent 0 gr. 46 de sel cristallin.

CONCLUSIONS

J'ai réussi à préparer les sels suivants :

- β Glycérophosphate ferreux;
- β Glycérophosphate manganoux;
- β Glycérophosphate de zinc;
- β Glycérophosphate acide d'aniline;
- α Glycérophosphate basique dé cinchonidine;
- β Glycérophosphate basique de cinchonidine;
- α Glycérophosphate basique de quinine;
- β Glycérophosphate basique de quinine;
- α Glycérophosphate acide de strychnine;
- β Glycérophosphate acide de strychnine;

Les sels β ont été obtenus à partir du β Glycérophosphate de soude cristallisé, les sels α à partir de l'acide α Glycérophosphorique provenant du résidu incristallisable dans la préparation du sel de sodium cristallisé.

Il est impossible d'adopter un procédé de préparation unique pour tous les Glycérophosphates, chacun

de ces corps nécessitant un mode opératoire différent.

Le Glycérophosphate de quinine officinal, bien que cristallisé, n'est pas une espèce chimique définie.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, LEULIER.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Mai 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PELOUZE. — *C. R. Ac. Sc.*, t. XXI, 1845, p. 718.
- (2) F. CROLAS et B. MOREAU. — Maloine, éd., 1902, p. 290.
- (3) F. CROLAS et B. MOREAU. — Maloine, éd., 1902, p. 290.
- (4) GORLEY. — *C. R. Ac. Sc.*, t. XXI, p. 766, et *Journ. Ph. Ch.*, t. I, 1846, p. 5, et t. II, 1847, p. 5.
- (5) IMBERT, ASTRUC et BELUGOU. — *C. R. Ac. Sc.*, t. CXXV, 16 décembre 1897, p. 1040.
- (6) LES ÉTABLISSEMENTS POULENC. — Brevet N° 373.112, mars 1906.
- (7) WILLSTATTER et LÜDECKE. — *Ber.*, t. XXXVII, 1904, p. 3753.
- (8) F. TUTIN et HAHN. — *Tr. Chem. Soc.*, t. LXXXIX, 1906, p. 1749.
- (9) CARRÉ. — *C. R.* 1912, CLIV, 220.
- (10) PAOLINI. — *Atti. R. Accad. Lincei*, 1911, (5), 20, i 807; 1912, 21, ii 350; *Gazette Chim. Ital.*, 1912, t. I, p. 57.
- (11) CARRÉ. — Sur la constitution de l'acide glycérophosphorique obtenu par l'étherification de la glycérine au moyen de l'acide phosphorique ou du phosphate de soude. (Paris, *Bull. Soc. Chim.*, série 4, II, 1912, pp. 169-172.
- (12) KING et PYMAN, FRANK LEE. — The Constitution of the Glycérophosphates; The Synthesis of α and β Glycérophosphates. (London, *J. Chem. Soc.*, 105, tome I, 1914, 1238, 1259; à défaut : London, *Proceed. Chem. Soc.*, XXX, 1914, 103.

- (13) O. BAILLY. — *Thèse de Doctorat ès-Sciences*. Paris, Gauthier-Villars, 1916.
- (14) J. CAVALIER. — *Thèse de Doctorat ès-Sciences physiques*. Paris, 1898.
- (15) DENIGES. — *C. R. Ac. Sc.*, t. CXLVIII, 1909, pp. 172 et 282.
- (16) PINKUS. — *D. Chem. Ges.*, t. XXXI, 1896, p. 31.
- (17) EM. ABDERHALDEN und Egon EICHWALD. — *Ber.*, t. LI, 1918, p. 1302-1308.
- (18) ADRIAN et TRILLAT. — *J. Ph. et Ch.*, 6^e série, t. VII, 1898, p. 226.
- (19) P. CARRÉ. — *Thèse de Doctorat ès-Sciences*. Paris, Gauthier-Villars, 1904.
- (20) LÜDECKE. — *Diss. Munich*, 1905.
- (21) CONTARDI. — *Gazetta*, 1912, 42, ii 270.
- (22) P. CARRÉ. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 4^e série, t. 13, 1913, pp. 66-69.
- (23) O. BAILLY. — *Journ. Ph. et Chim.*, 7^e série, t. XXVI, 1922, p. 321.
- (24) O. BAILLY et J. GAUMÉ. — *Journ. Ph. et Chim.*, 8^e série, t. I, 1925, pp. 241 et 321.
- (25) E. FISCHER et E. PFAHLER. — *Ber. d. d. ch. Ges.*, t. LIII, p. 1618.
- (26) O. BAILLY et J. GAUMÉ. — *Journ. Ph. et Chim.*, 8^e série, t. IV, 1926, p. 484.
- (27) ROGIER et FIORE. — *Bull. des Sc. Pharm.*, 1913, t. XX, pp. 7 à 25 et 72 à 86.
- (28) CROLAS et MOREAU. — Maloine, éd., 1902, p. 293.
- (29) A. LEULIER. — Application de la formol titration au dosage de l'acide phosphorique précipité à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque. *Bull. Ph. de l'Est*, janvier 1923.
- (30) *Man. Chimie Analytique*. — Treadwell, 1920, p. 403.
- (31) *Man. Chimie Analytique*. — Treadwell, 1920, p. 404.
- (32) MANCEAU. — *Thèse de Pharmacien Supérieur*. Lyon, juillet 1925.
- (33) FRESSENIUS, p. 484. — Carnot, *Traité d'analyse*, t. II.
- (34) *Journal de Pharm. et Chim.*, t. XXX, série V, p. 43.
- (35) *Journal de Pharm. et Chim.*, t. XVIII, série II, p. 184.

- (36) FRESSENIUS, p. 485, 8^e édition Française.
 - (37) MACHEBŒUF. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, mai 1926, t. VIII,
p. 464 et suivantes.
 - (38) *Ann. de Chim. Analyt.*, 1913, p. 241. (Technique Chimique A. Morel.)
 - (39) G. CHESNEAU. . . *Revue Métall.*, 4, 97, 1907.
 - (40) ADRIAN et TRILLAT. — *J. Ph. et Ch.*, 6^e série, t. VII, 1898,
p. 158.
 - (41) E. MERK. — *Annales*, 1897.
 - (42) PRUNIER. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 6^e série, t. XII,
1900, p. 272.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	5
Introduction	7
Exposé des Travaux antérieurs.	9
Les Monoéthers glycéro-phosphoriques	9
Travaux relatifs aux combinaisons d'une ou plusieurs molécules d'acide phosphorique à une ou plusieurs molécules de glycérine avec élimination de plus d'une molécule d'eau	25
Historique des sels des acides α et β glycéro- phosphoriques	33
Technique adoptée pour dosage du phosphore dans les glycérophosphates	38
Détermination des points de fusion	48
Etude de quelques glycérophosphates	49
β Glycérophosphate ferreux	50
β Glycérophosphate de manganèse	56
β Glycérophosphate de zinc	61
β Glycérophosphate acide d'aniline	64
α Glycérophosphate basique de cinchonidine	68
β Glycérophosphate basique de cinchonidine	71
α Glycérophosphate basique de quinine....	74
β Glycérophosphate basique de quinine....	76
α Glycérophosphate acide de strychnine ...	85
β Glycérophosphate acide de strychnine..	88
Conclusions	95
Bibliographie.....	97

